Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

Klinik und Morphologie der hereditären Nephropathie (Alport-Syndrom) Untersuchung der Familie B.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Nicole Lobeck-Chenard
1983

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

Klinik und Morphologie der hereditären Nephropathie (Alport-Syndrom) Untersuchung der Familie B.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Nicole Lobeck-Chenard
1983

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

1. Gutachter : Professor Dr. med. Grabensee

2. Gutachter : Professor Dr. med. Morgenstern

Universität Düsseldorf
Der Dekan der Medizinischen Fakultät
Prof. Dr. Brüster

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung
II. Fragestellung
III. Literaturübersicht zur hereditären Nephropathie
1. Historische Entwicklung
2. Vererbungsmodus und Ausprägung der hereditären Nephropathie
3. Klinik und Morphologie der hereditären Nephropathie
4. Klinik und Morphologie der Innenohrschwerhörigkeit
5. Augenanomalien bei der hereditären Nephropathie
6. Thromobzytopathie bei der hereditären Nephropathie
7. Veränderungen des Fett- und Aminosäurestoffwechsels bei der hereditären Nephropathie
8. Verschiedene Fehlbildungen bei der hereditären Nephropathie
9. Neurologische Veränderungen bei der hereditären Nephropathie
10. Prognose und Therapie der hereditären Nephropathie
11. Pathogenese der hereditären Nephropathie

IV Untersuchung der Familie B

1. Material und Methodik
2. Ergebnisse
2a Aufgliederung des Familienstammbaumes
2b Nephrologische Befunde
2c Morphologische Befunde der Niere
2d Audiologische Befunde
2e Morphologie des Innenohrs
2f Ophthalmologische Befunde
2g Laborbefunde
2h Arterielle Hypertonie
2i Fehlbildungen
2j HLA-Typisierung

V Diskussion

1. Vererbungsmodus
2. Nephrologische Befunde
3. Morphologische Befunde der Niere
4. Audiologische Befunde der Niere
5. Morphologie des Innenohres
6. Laborbefunde
7. HLA-Typisierung
8. Fehlbildungen

VI Zusammenfassung
VII Literaturverzeichnis
VIII Anhang

1. Verwendete Abkürzungen
2. Danksagung
3. Lebenslauf

Klinik- und Morphologie der hereditären Nephropathie. (Alport-Syndrom)

Untersuchung der Familie B.

I. Einleitung

Die hereditäre Nephropathie (HN) mit Innenohrschwerhörigkeit - in die Literatur eingegangen als Alport-Syndrom - ist ein in den letzten Jahren mehrfach beschriebenes und diskutiertes Krankheitsbild. Viele Symptome wurden in Zusammenhang mit dieser Erbkrankheit gesehen. Dazu gehören die Innenohrschwerhörigkeit in 50 % der Fälle, Augen- beziehungsweise Linsenanomalien in 15 % der Fälle und eine häufig beobachtete Makrothrombozytopathie mit einer Thrombozytopenie. Die einzelnen Symptome können auch getrennt ohne renale Symptome auftreten. Der Krankheitsbeginn liegt häufig schon in früher Kindheit mit Mikro- und Makrohämaturien und eventuell einer Proteinurie. Das Prodromalstadium ist gekennzeichnet u.a. durch uncharakteristische Infektionen, Mittelohrentzündungen, Stress oder Schwangerschaften, die durch eine EPH-Gestose kompliziert sind. Eine häufig bilaterale und progressive Innenohrschwerhörigkeit setzt oft vor den renalen Symptomen ein und ist bei Männern häufiger anzutreffen als bei Frauen.

Zur Krankheitsdiagnose gehören die positive Familienanamese und ein auf eine glomeruläre Erkrankung hinweisender Befund.
Bis heute sind sowohl zur Pathogenese wie auch zum Vererbungsgang zahlreiche Hypothesen und Theorien aufgestellt worden, die jedoch das Krankheitsbild nicht befriedigend geklärt haben.

II Fragestellung

In der medizinischen Klinik A wurden in den letzten Jahren mehrfach Patienten mit einer HN beobachtet. Hierbei waren - in Übereinstimmung mit der Literatur - die Krankheitsverläufe der männlichen Familienmitglieder ungünstiger als die der erkrankten Frauen.

In unserem chronischen Dialyseprogramm befanden sich zwei Schwestern aus der Familie B. Die Familienanamnese veranlaßte uns zu einer umfassenden Familienstudie.

Folgenden Fragen wollen wir mit unseren Untersuchungen nachgehen:

1. Werden in der Familie B. bevorzugt oder ausschließlich Frauen terminal niereninsuffizient als Folge der hereditären Nephropathie?
2. Unterscheidet sich der Erbmodus in der Familie B. von denen anderer Familien mit einer HN?
3. Inwieweit widersprechen die klinischen und morphologischen Befunde der Familie B. den Angaben in der Literatur?
4. Wie können wir die Mitglieder der Familie B. beraten?

III Literaturübersicht zur hereditären Nephropathie

1. Historische Entwicklung

Das Bild der HN wurde zuerst erwähnt von Dickinson (1877). Er beschrieb sie als Hämaturie und Proteinurie, häufig mit Entwicklung einer terminalen Urämie. Zu diesem Thema äußerten sich um die Jahrhundertwende Guthrie (1902), etwas später Hurst (1923) sowie Eason und Mitarbeiter (1924), welche eine Sippe studierten mit 29 Familienmitgliedern über 4 Generationen. 7 Männer und 8 Frauen litten an einer Nephropathie und 5 weitere Männer waren schon vor dem 20. Lebensjahr an einer Urämie verstorben. Diese Studie wurde von Alport (1927) wieder aufgegriffen. Er stellte als Erster neben der beobachteten Nephropathie noch das Phänomen einer häufig auftretenden Schwerhörigkeit beziehungsweise Taubheit bei den gleichen Patienten fest. Aus dieser Beobachtung schloß er auf den genetischen Zusammenhang der HN mit dem Symptom der Innenohrschwerhörigkeit. Sohar (1954) beschrieb als Erster die Zugehörigkeit der Augen- und Linsenanomalien, Epstein (1972) die Makrothrombozytopathie bei Patienten mit einer HN.

2. Vererbungsmodus und Ausprägung der hereditären Nephropathie

Die Diskussion über den Vererbungsmodus bei der HN hält seit mehr als 20 Jahren unvermindert an.

Anhand zahlreicher Familienstudien wurden die verschiedensten Vererbungstheorien veröffentlicht. Grundsätzlich wird ein autosomal dominanter beziehungsweise ein X-chromosomaler Erbgang diskutiert.

Der von verschiedenen Autoren postulierte X-chromosomale Erbgang bei der HN (Perkoff 1951, Stefens 1951) konnte von neueren Familienstudien nicht bestätigt werden. Demnach können auch Söhne erkrankter Väter an der HN erkranken (Preus 1971, Stern 1973). Cohen-Solal (1970) definierte den Vererbungsmodus beim Alport-Syndrom wie folgt: "Beim Alport-Syndrom liegt ein autosomal dominantes Gen mit Pleiotropie des Phänotyps vor". Ähnlich beurteilte auch Shaw (1976) die Heredität beim Alport-Syndrom. Er geht von einer variablen Penetranz des spezifischen Gens aus, je nachdem, ob es von der mütterlichen beziehungsweise väterlichen Seite stammt.Welcher Gendefekt autosomal dominant vererbt wird, ist nicht bekannt. In den meisten beschriebenen Untersuchungen waren die Chromosomenzahlen normal (Schafer 1962, Mulrow 1963, Tiliakes 1964, Rome 1966, Sarre 1966, Chiricosta 1970 und Thisler 1972. Spear (1973) vermutet, daß die Nieren-, Ohren- und Augenanomalien bedingt seien durch den Defekt eines Strukturgens. Und zwar sei genau der Genlocus betroffen, welcher die Zusammensetzung der Basalmembranen im Glomerulum in der Linsenkapsel und in dem Innenohr determiniert.

Lackheim (1968) beobachtete einen Alport-Patienten mit einer Trisomie. Die von Sarre (1966) geäußerte Vermutung, daß viele Alport-Patienten der Blutgruppe O angehören, konnte durch andere Studien nicht bestätigt werden (Cohen 1961). Der Zusammenhang zwischen der HN und einem bestimmten HLA-Typ ist nicht bekannt.

In Abhängigkeit, ob das erkrankte Gen vom Vater oder von der Mutter geerbt wurde, stellten Mc Neil (1973) und Preus (1971) folgendes fest:
Allgemein liege die autosomale Penetranz des Gens für Frauen bei 74 % und für Männer bei 78 %. Bei erkrankten Frauen erkankten 25 % der Töchter und auch 25 % der Söhne. Bei erkankten Männern erkankten 25 % der Töchter, jedoch nur 12,5 % der Söhne. Tishler (1972) verfaßte eine Studie, in der erkrankte Väter ebenso häufig erkankte Söhne wie Töchter hatten. Nach der jüngsten Beobachtung von A. Hallberg (1976) wird die HN mit der gleichen Häufigkeit an Jungen wie an Mädchen vererbt. Der Tod an Urämie trat jedoch bei Knaben häufiger ein. Der Hörverlust betraf Männer wie Frauen gleich häufig und war meistens mit der Nierenerkrankung gekoppelt.

Die betroffenen Männer erkranken meist schwerer als die erkankten Frauen (Perkoff 1967, Preus 1971, Ferguson 1972, Spear G.S. 1973 und U.A. Iversen 1974). Männer, die die HN von ihren kranken Vätern erben, zeichnen sich durch einen milderen Krankheitsverlauf aus. Männer, deren Mütter Krankheitsträger waren, erkranken weitaus heftiger. Preus (1971) und Grünfeld (1973) sehen diese Beobachtung in Zusammenhang entweder mit dem uterinen Milieu oder mit der milderen Verlaufsform der Väter, da diese jeweils das fortpflanzungsfähige Alter erreicht hatten.

Das genetische Risiko bei einem kranken Elternteil an einer HN zu erkranken, errechnete 1973 Mc Neil mit 60,5 %. Opitz (1962) vermutete, daß die Zahl der erkrankten Kinder mit dem Alter der Mutter zunähme. Mc Neil und Shaw (1973) ermittelten eine Vererbungshäufigkeit von mehr als 60 %. Sie beobachteten eine geringere Penetranz bei den Männern als bei den Frauen erkrankter Eltern. Sie vermuteten, daß bei den männlichen Feten eine höhere interuterine Sterblichkeitsquote vorliege.

Auf folgende Fragen gibt die Literatur keine Antworten:

1.) Warum erkranken Frauen weniger heftig?

2.) Weshalb ist das Auftreten von Nieren und/ oder Ohrensymptomen jeweils unterschiedlich häufig zu beobachten?

3.) Weshalb ist die Penetranz der HN von Familie zu Familie so unterschiedlich?

3. Klinik und Morphologie der hereditären Nephropathie

Klinisch verdächtige Hinweise auf eine HN sind die Befunde einer Mikro- bzw. Makrohämaturie seit der frühen Kindheit. Als auslösende Ursache werden immer wieder Infektionen, Schwangerschaft und ganz allgemein Stress erwähnt. Neben der Hämaturie findet sich meist auch eine Proteinurie, welche gleichfalls in der frühen Jugend einsetzt. Wichtig zur Diagnose ist die positive Familienanamnese; das heißt welche anderen Familienmitglieder (FM) ähnliche Symptome hatten oder haben. Frauen erkranken weniger heftig als Männer, deren Prognose meistens als infaust gilt (Perkoff 1967, Preus 1971, Ferguson 1972, Spear 1973 und Iversen 1974). Frauen erreichen häufig das gebährfähige Alter und haben eine weitaus bessere bis normale Lebenserwartung: (Ryerebach 1954, Opitz 1962, Spear 1974 und Iversen 1974). Dieser Beobachtung wurde jedoch von Fischer (1970) widersprochen. Er beobachtete frühzeitig letale Krankheitsverläufe bei Frauen mit einer HN.

Immer wieder werden bei der HN als erste Krankheitssymptome eine über Jahre rezidivierende Mikrohämaturie (MIH) oder Makrohämaturie (MAH) - häufig von einer Proteinurie begleitet - beschrieben (Knepshield1968, Kaufman 1970, Purriel 1970, Spear 1970, Iversen 1974, Shermann 1974). Das isolierte Auftreten einer reinen MIH wurde von Cassady (1965), Hamburger (1968), Kaufman (1970), Perkoff (1971), G. Spear (1974) beschrieben.

Whalen (1961) entdeckte eine rezidivierende Proteinurie ohne Befunde einer MIH beziehungsweise MAH. Auch Purriel (1970) und Shermann (1971) beschrieben das frühe Auftreten einer Proteinurie, der erst nach Jahren eine Hämaturie folgte.

Daß bei einer HN immer wieder mit einem nephrotischen Syndrom zu rechnen ist, bestätigen zahlreiche Untersuchungen (Perkoff 1967, Knepshield 1968, Albert 1969, Felts 1970 und Karponzas 1971).

Symptome von Zylindurie und Leukozyturie können in wechselnder Häufigkeit und Intensität die Hämaturie begleiten. (Hamburger 1967, Rumpelt 1974, Iversen 1974). Eine Pyurie als eines der Hauptsymptome bei der HN beschrieben Stephens (1951), Perkoff (1958) und Schönberg (1977). Auch Shermann (1974) beobachtete einen Patienten mit Hämaturie und Pyurie.

Die unter anderem auch von Chiricosta (1970) und Schönberg (1977) beobachtete Aminoazidurie bei HN-Patienten interpretierte Schönberg als Folge der zunehmenden Niereninsuffizienz (NI).

Die Nierenmorphologie bei Patienten mit HN zeigt glomeruläre, tubuläre und interstitielle Alterationen. Je nachdem, welcher Befund stärker akzentuiert war, wurde die HN als interstitielle oder glomeruläre Erkrankung bezeichnet. Heute ist

bekannt, daß bei der HN immer sowohl tubulo-interstitielle als auch glomeruläre Läsionen vorhanden sind. Im Interstitium finden sich mit Betonung der Rinden-Mark-Region (Perkoff 1958, Sherman 1974) zum Teil dicht gelagerte Schaumzellen. Diese enthalten Neutralfette, Phosopholipide, Cholesterol und keine Mukopolysacharide (Krickstein 1966, Neustein 1972). Sie sind nicht als pathogonomisch für das Vorliegen einer HN aufzufassen (Sanerkin 1953, Spear 1954), da sie quantitativ dichter ebenso auch bei anderen Nierenerkrankungen beobachtet werden (Wahlen 1961, Krickstein 1966). Die formale Morphogenese der Schaumzellen ist strittig, sie entwickeln sich eventuell aus degenerierten Tubuluszellen oder interstitiellen Makrophagen (Krickstein 1966) bzw. über eine verstärkte glomeruläre Fettfiltration (Spear 1974). Von einigen Autoren werden die Schaumzellen als Zeichen einer fortgeschrittenen Nierenschädigung ohne ätiologische Spezifität eingestuft (Chazan 1971, Editorial 1972 und Freguson 1972). Das Interstitium zeigt bei der HN eine im Verlaufe zunehmende Fibrose, die stärker ist als bei immunologisch induzierten glomerulären Erkrankungen. Zum Teil können die interstitiellen Veränderungen so stark im Vordergrund stehen, daß das morphologische Bild als chronische Nephritis eingestuft werden kann. In einem Teil der Fälle werden eine fokal betonte interstitielle Fibrose und interstitielle Infiltrate an der Rinden-Markgrenze beobachtet. (Goldbloom 1957, Perkoff 1958).

Die glomerulo-tubulären Alterationen zeigen Parallelen, die sich insbesondere auf die Basalmembran beziehen. Eine Splitterung derselben in longitudinaler Richtung und segmentale Verschmälerungen sind als charakteristische morphologische Merkmale im Bereiche der Basalmembran von Tubuli, Bowmannscher Kapsel und glomerulärer Kapillarschlinge aufzufassen; die Basalmembran der interstitiellen Kapillaren zeigt diese Veränderung nicht (Churg 1973, Sherman 1974 und Harries 1978). Zusätzlich finden sich in der Basalmembran zum Teil osmiophile Partikel in einer Größenordnung von 500 Å (Chiricosta 1970, Hinglais 1972, Churg 1972, Spear 1972 und Hill 1974), deren Entstehung und Zusammensetzung unbekannt ist (Churg 1973). Die segmentalen Verdünnungen der glomerulären Basalmembranen wurden hypothetisch als Folge eines vermehrten Umbaues von Basalmembranen aufgefaßt (Spear 1973). Die Basalmembran-Alterationen können nur in elektronen-optischen Präparaten sicher identifiziert werden. Lichtoptisch werden die tubulären und glomerulären Basalmembranen je nach dem Krankheitsstadium normal breit, segmental verdünnt, oder auch als verbreitert beschrieben. Die Tubuluszellen zeigen zum Teil feintropfige Verfettungen (Krickstein 1966, Purriel 1970 und Sherman 1974), zum Teil entstehen Tubulusatrophien mit entsprechend erweiterten tubulären Lumina (Harries 1978). Offen bleibt, ob die tubulären den glomerulären Veränderungen folgen, oder ob sie parallel entstehen (Churg 1973 und Sherman 1974).

In den Tubuli finden sich eventuell Erythrozyten und Zylinder (Castleman 1957, Perkoff 1958, Wahlen 1961 und Krickstein 1966). Die Befunde am glomerulären Kapillarschlingenapparat erinnern insbesondere im lichtoptischen Präparat an eine mesangioproliferative Glomerulonephritis, im Frühstadium mit fokaler Akzentuierung (Balogh 1965, David 1966, Thibault 1967 Antonovych 1969) und mit Verschmelzung der Fußfortsätze (Sherman 1974). In seltenen Fällen werden Epithelproliferationen (Halbmonde) oder Synechien der Kapillarschlingen mit der Bowmanschen Kapsel gesehen. Die Verbreiterung der Basalmembran läßt sich lichtoptisch eventuell nur schwer von den Basalmembran-Alterationen bei anderen glomerulären Erkrankungen differenzieren insbesondere der perimembranösen und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis.

Immunpathologisch fanden die meisten Autoren in Übereinstimmung mit unseren Befunden keine Immundepots wie bei einer Immunkomplexnephritis (Spear 1970, 1972, Lubec 1977). Manchmal finden sich diskrete, fokale Immundepots, die aber als unspezifisch angesehen werden (Sherman 1974). Kinoshita (1969) fand als einziger Autor deutliche Immunglobulin- und Komplement-Ablagerungen in den Glomeruli, Miyoshi (1975) fand im Serum von erkrankten und gesunden Familienmitgliedern mit einer HN antithyreoidale Antikörper. Simon (1977) beobachtete einen schweren isolierten Ig-A-Mangel.

4. Klinik und Morphologie der Innenohrschwerhörigkeit bei der hereditären Nephropathie

Die HN und die sensoneurale Taubheit wurden erstmalig von Alport (1927) als Symptom einer gemeinsamen Grunderkrankung beschrieben. Typischer audiometrischer Befund ist eine Innenohrsenke im mittleren und hohen Tonbereich, im fortgeschrittenen Stadium auch im Bereich der tiefen Frequenzen. Bei Patienten mit HN tritt die Schwerhörigkeit häufig in der zweiten Lebensdekade auf (Whalen 1961, Turner 1970, Miller 1970 und U.A. Iversen 1974).

Die Schwerhörigkeit wurde bei einigen Patienten auch als isoliertes Krankheitsbild beobachtet, während ihnen verwandte Personen sowohl an der chronischen Nephropathie wie auch an einer zunehmenden Schwerhörigkeit litten (Whalen 1961, Turner 1970 und Miller 1970). Turner (1970) beobachtete, daß Frauen später und nicht so gravierend an einer Innenohrschwerhörigkeit erkankten. Cassady (1965) sah in dem zunehmenden Hörverlust eine schlechte Prognose für den Nierenzustand. 1974 erwähnt U.A. Iversen, daß Patienten zunächst über zunehmende Innenohrschwerhörigkeit klagten und sich die renalen Symptome erst später einstellten.

Das Verhältnis einer HN mit gleichzeitiger Innenohrschwerhörigkeit liegt bei 2:1 (Goertz 1965).

Mittlere- und hohe Tonlagen sind ungleich häufiger betroffen (Turner 1970). U.A. Iversen (1974) vermerkte, daß bei den Patienten mit HN meistens eine bilaterale progressive senoneurale Taubheit vorlag.

Ein gehäuftes Auftreten von Mittelohrentzündungen bei Patienten mit einer HN und Innenohrschwerhörigkeit beobachteten Whalen (1961) und Cassady (1965).

Morphologische Untersuchungen des Innenohrs von Patienten mit einer HN zeigten eine Zerstörung der synaptischen Strukturen durch Verklebung der Haarzellen, Kernpyknosen und Atrophien der Haarzellen (Gregg 1963, Minder 1965, Crawford 1968 und Lackheim 1968). Crawford (1968) beschrieb das Fehlen der Tectorialmembran in den unteren und mittleren Schneckenwindungen mit dem Fehlen des Cortiorganes bzw. der Degeneration des Cortischen Organes. Er beobachtete Schaumzellen im Ductus Endolymphaticus. Lackheim (1968) entdeckte, daß das Cortiorgan mit einer Kollagenfaserplatte überzogen ist, und daß sich daraus Adhaesionen und eine bindegewebige Fixierung der Membrana tectoria ergeben.

Veränderungen der Stria vascularis und eine partielle Atrophie in der mittleren Schneckenwindung bis hin zur totalen Degeneration der Basalwindungen, wo nur noch eine dünne Membran einen optisch leeren Raum umschließt, wurden von Weidhauer und Arnold (1976) gesehen.

Blue concretions (homogene Ablagerungen) in der Stria vascularis beschrieb Gacek (1971). Diese homogenen Ablagerungen wurden jedoch auch bei anderen familiären Innenohrschwerhörigkeiten beschrieben (Friedmann 1968). Ähnliches beobachtete auch Oda (1974) bei nicht familiär bedingten Nephropathien. Myers J.G. (1972) beschrieb unterschiedliche morphologische Bilder des os temporale und beobachtete eine Atrophie der Spiralganglionzellen. Die Veränderung am Ganglion spirale bei intakter Schwann'schen Scheide beschrieben auch Nager (1962), Minder (1965) und Weidhauer, Arnold (1976). Weidhauer und Arnold veröffentlichten 1976 die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Hörorgan bei Patienten mit einer HN:

Es wurden eine

- Erweiterung der perivasculären Räume der Stria vascularis und eine Basalmembranveränderung der Gefäße der Stria vascularis. Diese Basalmembran-Veränderungen entsprechen den von David (1966), Rome (1966) Gacek (1971) und Balzar (1975) beschriebenen extrem verbreiterten Basalmembranen an der Glomerula.

Weiterhin beschrieben Weidhauer und Arnold (1976):

- Die Kernpyknose und Atrophie der Haarzellen
- Die Strukturstörung der Tectorialmembran
- Pyknotischen Zelluntergang mit Einlagerung großer Lipidtropfen
- Das Fehlen von Myelinschichten der afferenten und efferenten Ganglienzellen
- Desintegration der Basal-, Marginal- und Zwischenzellen der Stria vascularis

Schon vor Alport beschäftigte sich Witmaack (1919) mit den Krankheiten des Ohres in bezug auf die Innere Medizin. Die Innenohrschwerhörigkeit sah er als Folge einer Azidose an. Kelemen (1957) sah die Ursache der Innenohrschwerhörigkeit in einer primären Minderwertigkeit der Gefäßwandungen des Innenohres. Goldbloom (1957) äußerte den Verdacht, daß der HN und der Innenohrschwerhörigkeit ein gemeinsamer Ezymdefekt zugrundeliegt, eine Auffassung, die noch heute diskutiert wird. Johnson (1976) nahm die Theorie des Enzymdefektes wieder auf. Er betonte die anatomische und physiologische Ähnlichkeit von Cochlea und Niere. Er vermutete, daß bei einem zugrundegelegten Enzymdefekt beide Organe gleichzeitig erkranken können.

Weidhauer und Arnold (1976) vermuteten, daß ein extrazellulärer Flüssigkeitsübertritt durch das Ligamentum spirale zur Endolymphe stattfinden kann. Weidhauer und Arnold(1976) wie auch andere Autoren (Becker 1963, Gregg 1963, Gacek 1971, Westergaard 1972) nahmen an, daß die degenerative Veränderung der Stria vascularis, der Haarzellen und der Spiralganglienzellen Folgeerscheinungen der veränderten Gefäßpermeabilität sind. Die beschriebenen ausgedehnten Veränderungen in den unteren Schneckenwindungen könnten so auch die beobachtete Hochtonsenke bei Patienten mit einer HN erklären.

5. Augenanomalien bei der hereditären Nephropathie

Augenanomalien im Zusammenhang mit der HN und Innenohrschwerhörigkeit beschrieb als Erster Sohar (1954). Er betonte das bevorzugte Auftreten von Linsenanomalien. Im gleichen Jahr findet man bei Reyersbach eine amerikanische Familie beschrieben: Neben der Nierenerkrankung und der Innenohrschwerhörigkeit beobachtete er auch bei einigen FM angeborene Augenanomalien. In einigen Familien ist die HN nur mit Augenanomalien kombiniert bei fehlender Innenohrschwerhörigkeit (Sarre 1966).

Zahlreiche Autoren beschrieben verschiedene Augenanomalien:

(1957: Castleman, Goldbloom, Robin, 1958: Sturtz, 1959: Nieth, 1961: Mettier, 1962: Howe, 1963: Junod, Gregg, 1964: Perrin, 1965: Cassady, 1966: Arnott, Sarre, Dubach, 1967: Arenberg, 1968: Sarles, 1970: Davies, 1972: Faggioni, 1973: Chavis, 1974: U.A. Iversen, Dahm, Hochgesand).
In 14 % der Fälle mit einer HN sind Augenanomalien zu erwarten.(Miller 1970, Faggioni 1972), Fischer(1970)nennt eine Zahl von 20 %.
Cassady (1965) beschrieb einen signifikant höheren Prozentsatz an Kurzsichtigkeit unter den HN-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Zusammengefaßt wurden folgende Anomalien der Augen bei der HN beschrieben:

1. Kerato- und Lentikonus, vorderer und hinterer subkapsulärer Lentikonus (Sohar 1954, Mettier 1961, Faggioni 1972).

2. Arcus korneae:

   (Arnott 1966, Arenberg 1967, Faggioni 1972, Chavis 1973).

3. Retinitis pigmentosa:

   (Sarles 1968).

4. Periphere Gesichtsfeldausfälle:

   (Unger 1963, Dahm 1974).

5. Fundus albipunctatus:

   (Mettier 1961, Unger 1963).

6. Retinopathie:

   (Davies 1970)

6. Thrombozytopathie bei der hereditären Nephropathie

Epstein (1972) entdeckte als Erster das Auftreten einer Thrombozytopenie und Riesenplättchen bei einer HN. Eine Thrombozytopathie wurde später auch von Ryer (1973), Eckstein (1975) und Bernheim (1976) beschrieben. Bernheim (1976) stellte die Vermutung auf, daß die HN, das Innenohr und die Thrombozytopathie einen gemeinsamen genetischen Induktor haben. In seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen beschrieb Bernheim anomale Plättchen, die vermutlich durch eine gestörte Fragmentation aus den Megakaryozyten entstehen. Die Membranen der Megarkaryozyten beschrieb er als irregulär und heterogen. Die beobachtete Zunahme des Gesamtdurchmessers der Megakaryozyten bei normaler Lebensdauer setzte er in einen Zusammenhang mit einer möglichen Asynchronie des Membrantrennungssystems.
Die Thrombozytopenie könnte eine Erklärung finden in der anomalen Megakaryozytenreifung. Hinsichtlich der Thrombozytenfunktion wurden von Bernheim (1976) eine Abnahme der Plättchenaggregation sowie ein Degranulationsdefekt der Thrombozyten beschrieben.

7. Veränderungen des Fett- und Aminosäurestoffwechsels bei der hereditären Nephropathie

Bei der HN liegt nach Untersuchungen von A. Hallberg (1976) eine Erhöhung der Beta- und Präbetalipoproteinfraktion vor. Die Aussage als solche ist nicht charakteristisch für eine HN, da man diese Befunde auch bei anderen Nierenerkrankungen und dem nephrotischen Syndrom nachweisen kann.

Anomalien im Aminosäurestoffwechsel im Zusammenhang mit einer HN beschrieben Fuhrmann (1963) und Sarre (1966). Dahm (1974) beobachtete bei einem Alport-Patienten im Rahmen einer Aminosäurenanalyse erhöhte Werte für Glycin und erniedrigte Werte für Cystin und Tyrosin im Serum. Im Laufe einer HN beobachteten Fuhrmann (1963) und Dahm (1974) eine erhöhte Ausscheidung von Prolin im Urin.

8. Verschiedene Fehlbildungen bei der hereditären Nephropathie

Die im folgenden beschriebenen Fehlbildungen stehen in keinem sicheren kausalen Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der HN.
Goldbloom (1957) beobachtete Patienten mit bilateralem Kryptorchismus.
Berlyne (1962) sah Anomalien der Finger und eine Spina bifida bei Patienten mit einer HN.
1970 beschrieb Mainzer Skelettanomalien.
Perkoff (1967) veröffentlichte eine Studie, bei der von 134 Alport-Patienten 19 einen Mitralklappenfehler hatten. 1963 beobachtete Mulrow bei Alport-Patienten das Auftreten von allergischen Reaktionen.
Bilaterale Inguinalhernien beschrieb U.A. Iversen (1974). Entsprechend den Schaumzellen in der Niere beschrieb Whalen (1961) einen Fall von Schaumzellen in den Lungenalveolen bei bekannter HN.

9. Neurologische Veränderungen bei der hereditären Nephropathie

Folgende neurologische Befunde wurden von Marin (1961), Tenkoff (1967) und Iversen (1974) beschrieben:

- Tremor
- Myasthenie
- Sensibilitätsabschwächung für Vibrationsempfinden
- Gedächtnisstörung

1961 untersuchte Marin einen Patienten mit HN und Polyneuritis. An den untersuchten peripheren Nerven beobachtete er eine Atrophie der Myelinscheiden. Weiter beschrieb er den Schaumzellen ähnliche Makrophagen zwischen den Nervenfäden.

10. Prognose und Therapie der hereditären Nephropathie

Die Prognose der HN wird entscheidend vom Verlauf der Nierenmanifestation geprägt. Wann sich im Einzelfalle eine Schrumpfniere ausbildet und eine chronische Dialyse notwendig wird, läßt sich nicht genau voraussagen, Zollinger (1978).

Das Erkrankungsrisiko eines einzelnen Kindes liegt bei 60 % (Preus 1971, Mc. Neil 1973).

Spezifische Therapiemaßnahmen insbesondere Cortecoide und Cytostatica brachten bislang keine Verbesserung. (Knepshield 1968, Karpouzas 1973).

Über das Risiko einer rekurrierenden Transplantationsnephropathie liegen keine Angaben vor.

Der Gehörschaden kann durch ein Gehörgerät ausgeglichen werden. (Dahm 1974)

Augenanomalien müssen eventuell operativ korrigiert werden. (Dahm 1974).

11. Pathogenese der hereditären Nephropathie

Die Auffassung über die Pathogenese der HN änderte sich im Laufe der Jahre. Es entstanden die unterschiedlichsten Hypothesen, die sich zum Teil widersprachen und zum Teil ergänzten.
Ganz früh (1902) sah Guthrie die Ursache für die HN in einer kongenitalen Schwäche der Nierengefäße.
Alport (1927) und Eason (1924) vermuteten, daß die HN die Folge einer vererbten Resistenzschwäche gegenüber Streptococcus viridans sei.
Dieser Vermutung wurde von mehreren Autoren widersprochen (Wassermann 1965, Brentjens 1969, Spear 1970, Kaufman 1971 und Hinglais 1972).

Verschiedene Autoren sahen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der HN und verschiedenen Anomalien der ableitenden Harnwege (Ryersbach 1954, Sturtz 1958, Loken 1961, Braun 1962 und Schafer 1962).
Man beobachtete eine erhöhte Tendenz zu chronischen Entzündungen der ableitenden Harnwege. Diese Beobachtung erklärte bei einigen Autoren den pathologisch-anatomischen Befund einer chronischen Pyelonephritis (Stephens 1951, Perkoff 1958, Sarre 1966).

Diese Auffassung wurde jedoch von Perkoff (1967) widerlegt. Er sah als Erster die Ursache der HN in einer Läsion der Glomerula. Nur einige seiner Patienten litten neben der HN noch gleichzeitig an einer Nierenbeckenentzündung. Hierbei handelte es sich meistens um Frauen.

Die Theorie, daß die HN Folge einer primären Erkrankung des Blutes sei,wurde von Cohen (1961) widerlegt. Außerdem konnte er keinenZusammenhang zwischen einer spezifischen Blutgruppe und der HN herstellen.

1957 stellte Goldbloom die Hypothese auf, daß die HN Folge eines vererbten Enzymdefektes sei. Dieser führe zu einer kontinuierlichen Anhäufung nephro- und autotoxischer Substanzen. Auch Johnson (1965) äußerte die Vermutung einer graduellen interzelluären Anhäufung von toxischen Stoffwechselprodukten in Cochlea und Linse. 1966 MC Crory und 1971 Kaufman griffen die Enzymdefekttheorie wieder auf. Sie glaubten, daß ein enzymatischer Defekt in der Biosynthese beziehungsweise im Metabolismus des Kollagens vorliegen müsse. Um ihre These zu untermauern, wiesen sie auf die vielen kongenitalen Mißbildungen des Skeletts bei der HN hin. Weiterhin fiel ihnen der hohe Anteil an Hernien bei an HN erkrankten Personen auf. Außerdem beobachteten sie pathologische Prolinkonzentration im Blut von HN-Patienten.

Früher schon fand Salisbury (1957) bei anderen Nierenerkrankungen ebenfalls Erhöhungen von Hydroxyprolin und Prolin im Blut. Dies sei ein Beweis dafür, daß man eine Erhöhung der Prolinwerte im Blut nicht als Indiz für eine HN verwerten könne.

1958 veröffentlichte Perkoff die Hypothese, daß ein Defekt im Lipidstoffwechsel mit sekundären Veränderungen in Nieren und Cochlea zu den Symptomen bei der HN führen könne.

Hinglais (1972) beobachtete 500 Å große Einschlußkörperchen in den Fußfortsätzen der verdickten glomerulären Basalmembran (GBM). Diese Befunde deutete er als die Folge einer hereditären progressiven Degeneration des Kollagengewebes. Er vermutete ein spezifisches Kollagen für die Basalmembranen der Glomerula sowie der Cochlea und Linse.
1973 veröffentlichte Grünfeld seine Untersuchung über HN- Patienten mit Hämaturie bei normaler Nierenfunktion. Gleichfalls untersuchte er die GBM und konnte keine wie bei Hinglais beschriebenen Granula nachweisen. Er vermutete eher, daß die von Hinglais beobachteten Granula sekundäre Veränderungen seien. Sie entstünden möglicherweise durch Anhäufungen von zerstörten Organellen oder durch toxische Metaboliten von Kollagen.

Mc Kusik wiedersprach 1973 der Theorie, daß der HN ein enzymatischer Defekt zugrunde liege. Dies begründete er mit folgender Beobachtung: die meisten enzymatischen Erkrankungen treten homozygot auf und vererben sich rezessiv. Bei der HN hingegen beobachte man einen autosomal dominanten Erbgang. U.A. Iversen beschrieb 1974 folgende Theorie über die Pathogenese der HN: die HN sei Folge eines Irrtums in einem Teil eines defekten Strukturproteins. Dieses führe zu strukturellen Mißbildungen von einigen bis allen Kollagentypen. Meist sei das für den Aufbau der Basalmembranen von Glomerula, Cochlea und Linse spezifische Kollagen betroffen. Dieses defekte Kollagengewebe könne schneller zersetzt werden und somit toxische Metabolite erzeugen, welche dann zu der Erkrankung der HN führen. Zollinger (1978) diskutierte ebenfalls einen Enzymdefekt als Grundlage der fehlerhaften Basalmembranen. Er beobachtete eine Verbreiterung der GBM, Sklerose der Glomerula, osmiophile Ablagerungen und Podozytenfusionsstörungen und führte dies auf einen genetischen Enzymdefekt zurück. 1974 schrieb Shermann, daß eine defekte Basalmembransynthese den Krankheitsverlauf der HN erkläre. Die zirkulierenden toxischen Stoffwechselprodukte seien verantwortlich für das Basalmembransplitting.

Kohaut stellte sich 1976 hinter die Theorie von Spear (1973), daß die HN auf einem biochemischen Defekt der glomerulären Basalmembran basiere.

Die HN als eine Autoimmunerkrankung beschrieb 1975 Miyoshi. Er beobachtete im Serum von Patienten mit einer HN anti-thyreoidale Antikörper. 1977 beobachtete Simon einen IgA-Mangel bei Patienten mit einer HN. Für ihn war dies ein phänotypischer Ausdruck einer ererbten Autoimmunanomalie. Im gleichen Jahr lehnt jedoch Lubec die immunologische Genese für die HN ab. Er stellte sich hinter die bisherigen Theorien, daß bei der HN vermutlich eine Quervernetzungsstörung des Typ IV-Kollagens der GBM vorliege.

Die drei am häufigsten diskutierten Theorien zur Pathogenese der HN seien nochmals zusammengefaßt.

a) Alport-Syndrom = ein Enzymdefekt (Shaw 1961, Mc Kusick 1971)

b) Alport-Syndrom = ein nicht enzymatischer Proteindefekt (Mc Kusick 1971 und 1972)

c) Alport-Syndrom = Anomalie im Strukturgen für die Komposition der glomerulären Basalmembran (Spear 1972 und 1974)

IV Untersuchung der Familie B.

1. Material und Methodik (Abb. 1)

Mit einem von uns ausgearbeiteten Fragebogen wandten wir uns an einzelne Mitglieder der Familie B. und luden sie zu einer klinischen Untersuchung mit anschließender Beratung ein. (s. Abb. 1)

Einzelne Familienmitglieder (FM) waren schon zu früheren Zeitpunkten in unserer Klinik untersucht und behandelt worden. Diese Krankenblätter bezogen wir mit in unsere Auswertung ein. Die Universitätskliniken Köln überließen uns den Obduktionsbefund einer verstorbenen Patientin.
Insgesamt erfaßten wir 51 FM.
35 FM stellten sich in der Klinik vor; sie wurden ausführlich klinisch untersucht.

Folgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt:

Hämatologie:	Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hb, MCV, Hbe, MCHC
Klinische Chemie:	Natrium, Kalium, Calcium, anorganisches Phosphat, Blutzucker, Kreatinin im Serum, Harnstoff-N, Harnsäure, Cholesterin, Neutralfette, Eiweißelektrophorese, Immunelektrophorese, quantitative Bestimmung der Immunglobuline und Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum. LDH, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase.

MEDIZINISCHE EINRICHTUNGEN
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
Postanschrift:
Medizinische Einrichtungen der Universität Düsseldorf
Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinik A
Moorenstraße 5 · 4000 Düsseldorf 1

Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinik A: Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

Auskunft erteilt

(0211) 33 44 44 Nebenstelle

Abb. 1

Datum und Zeichen Ihres Schreibens | Mein Zeichen | Datum 17.2.1979

Betr.:

Sehr geehrte(r) Frau/Herr....

Seit einigen Jahren behandeln wir Mitglieder Ihrer Familie wegen einer Erbkrankheit, die als Alport-Syndrom bezeichnet wird. Nach unseren Beobachtungen treten hierbei Erkrankungen der Augen, des Gehörs und der Nieren auf. Am folgenschwersten ist wahrscheinlich die Schrumpfnierenbildung. Neben diesen Erkrankungen treten in anderen Familien mit einem Alport-Syndrom Herz-Kreislauferkrankungen, Stoffwechselstörungen (z.B. Zuckerkrankheit) und Blutkrankheiten auf.

Mit einer wissenschaftlichen Untersuchung möchten wir klären, ob auch in Ihrer Familie neben den genannten Erkrankungen noch andere Organstörungen vorliegen und wie diese vererbt werden. Außerdem möchten wir Sie im Rahmen der Gesundheitsvorsorge ärztlich beraten und Vorschläge für die weitere ärztliche Betreuung machen.

Wenn Sie an einer ambulanten Untersuchung und an einem Gespräch mit uns interessiert sind, würden wir Ihnen einen entsprechenden Termin mitteilen.

Beiliegend finden Sie einen Fragebogen, um dessen Ausfüllung wir Sie bitten. Dabei beachten Sie bitte folgendes: Lassen Sie die Fragen offen, die Sie nicht beantworten können. Jahreszahlen oder andere Daten, die Sie nicht mehr exakt in Erinnerung haben, versehen Sie bitte mit einem Fragezeichen.

Falls einzelne Familienmitglieder bereits erkrankt sind, bitte

-2-

wir Sie um die Ausfüllung eines zusätzlichen Fragebogens.

Alle Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nicht für andere Zwecke als die obengenannten verwendet.

Mit freundlichen Grüßen!

(Dr.med.Altrogge) (Prof.Dr.med.Grabensee)

Medizinische Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
- Klinik A -
Professor Dr.med.B.Grabensee

4000 Düsseldorf, _____
Moorenstraße 5
Tel. (0211) 311-7726

Fragebogen - Familienstudie - Alport-Syndrom

Name: _____, geborene: _____, geb. am: _____
Vorname: _____

1. Besteht eine Nierenerkrankung: ja ___ nein _____
2. Seit welchem Lebensjahr ist eine Nierenerkrankung bekannt? _____
3. Erfolgte wegen der Nierenerkrankung eine stationäre Beobachtung? ja ___ nein _____
   In welchem Krankenhaus? _____
   im Jahre 19 _____
4. Wurde eine Nierenpunktion (Biopsie) durchgeführt? ja ___ nein __
   im Jahre 19 _____
   in welchem Krankenhaus? _____
5. Wurden folgende Veränderungen im Urin festgestellt?
   Eiweiß ja _____ nein _____
   rote Blutkörperchen ja _____ nein _____
   weiße Blutkörperchen ja _____ nein _____
   Bakterien ja _____ nein _____
6. In welchem Lebensalter wurden zum ersten Male Urinveränderungen festgestellt? _____
7. Erfolgt zur Zeit eine ärztliche Betreuung wegen der Nierenerkrankung? ja _____ nein _____
   Name des Arztes: _____
   Name des Krankenhauses: _____
8. Welche der folgenden Krankheiten liegen bei Ihnen vor: (Zutreffendes bitte unterstreichen)
   Augenleiden ja _____ nein _____
   Sehschwäche ja _____ nein _____
   Lesebrille ja _____ nein _____
   Fernsehbrille ja _____ nein _____
   Starbrille ja _____ nein _____
   Augenoperation ja _____ nein _____
   im Jahre 19 _____
   Name des Arztes: _____

Schwerhörigkeit ja _____ nein _____
Hörgerät ja _____ nein _____
Ohrenoperation ja _____ nein _____
im Jahre 19 ____
Name des Krankenhauses: _____
Name des Arztes: _____

Bluthochdruck ja _____ nein _____
Medikamente gegen Bluthochdruck ja _____ nein _____

Herzerkrankung ja _____ nein _____
Herzinfarkt ja _____ nein _____
im Jahre 19 ____

Blutzuckerkrankheit (Diabetes) ja _____ nein _____
wann wurde die Diagnose gestellt? 19 ____
Fettstoffwechselstörung ja_____ mein _____

9. Sind Sie verheiratet? ja _____ nein _____
Welche Krankheiten hat Ihr Ehepartner?
1
2
3
4
5

10. Wieviele Kinder haben Sie? _____
Welche Krankheiten sind bei den Kindern bekannt?
1
2
3
4
5

Zutreffendes bitte ankreuzen!!!

Harnuntersuchungen:	Spontanurin, Ph, Eiweiß, Glukose, Aceton, Hb, Urobilinogen, Erythrozyten, Leukozyten, Epithelien, Bakterien, Zylinder, Nitrate, Salze.
plasmatische Gerinnung:	PTT, PTZ, Quick.
HLA-Typisierung:	HLA-A-, B- und C-Locus (Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin Universität Düsseldorf (Dir. Prof. Dr. Brüster)
Röntgen:	Herzaufnahme in 2 Ebenen und intravenöses Pyelogramm (7 Patienten)
Morphologische Untersuchungen:	Nierengewebe (6 Patienten): Histologie, Elektronenmikroskopie und Immunhistologie Innenohr (1 Patientin unmittelbar post mortem): Histologie u. Elektronenmikroskopie
Audiologischer Status:	Halsnasenohren-Klinik der Universität Düsseldorf (Dir. Prof. Dr. Vosteen)
Ophtalmologischer Status:	Augenklinik der Universität Düsseldorf (Dir. Prof. Dr. Pau)

Definitionen:

Von einer Niereninsuffizienz wurde gesprochen bei Kratininwerten im Serum von mehr als 2,0 mg %.

Ein nephrotisches Syndrom wurde definiert als Kombination von großer Proteinurie (mehr als 3,0 g

Eiweiß pro 24 h im Urin), Hypalbuminämie und Ödemen.

Eine Bluthochdruckkrankheit wurde definiert ab diastolischen Werten von 100 mm Hg.

2. Ergebnisse

2 a Aufgliederung des Familienstammbaumes (Abb. 2 + 3)

In unserer Untersuchung erfaßten wir 51 Mitglieder der Familie B. 35 FM wurden klinisch untersucht. Der Stammbaum umfaßt 4 Generationen. Untersuchungsergebnisse liegen uns von der Generation II - IV vor. (Abb. 2 + 3)

Unter den 35 untersuchten FM waren 12 FM manifest erkrankt, darunter 7 Frauen und 5 Männer. Insgesamt sind 10 FM verstorben. Bei 3 Personen wurde die terminale Niereninsuffizienz als Todesursache festgestellt. Uns liegen 6 morphologische Untersuchungen von Nierengewebe vor und 1 morphologische Untersuchung des Innenohrs.

2 b Nephrologische Befunde (Abb. 4 + 5)

Unter den 35 FM beobachteten wir bei 11 FM eine rezidivierende Hämaturie. Eine Proteinurie von mehr als 2.0 Gramm pro Liter lag bei 11 Patienten vor. Eine Leukozyturie kam bei 2 Patienten vor. Der Kreatininwert im Serum lag bei 2 Patienten zwischen 1.3 - 6.0 mg%, bei 2 Patienten über 6 mg%. Bei 2 Patienten lag eine Hämaturie in der Kindheit vor, die bei unserer Urinuntersuchung nicht mehr zu beobachten war. (III_{18}, IV_{21})

Studie der Familie B.

Erfaßte Familienmitglieder		51
klinisch untersuchte FM		35
manifest erkrankte FM		12
	Frauen 7	
	Männer 5	
FM mit terminaler Niereninsuffizienz		3
verstorbene FM		10
morphologische Untersuchung von Nierengewebe		6
morphologische Untersuchung des Innenohres		1

Abb. 2

Stammbaum von 51 erfassten Mitgliedern der Familie B

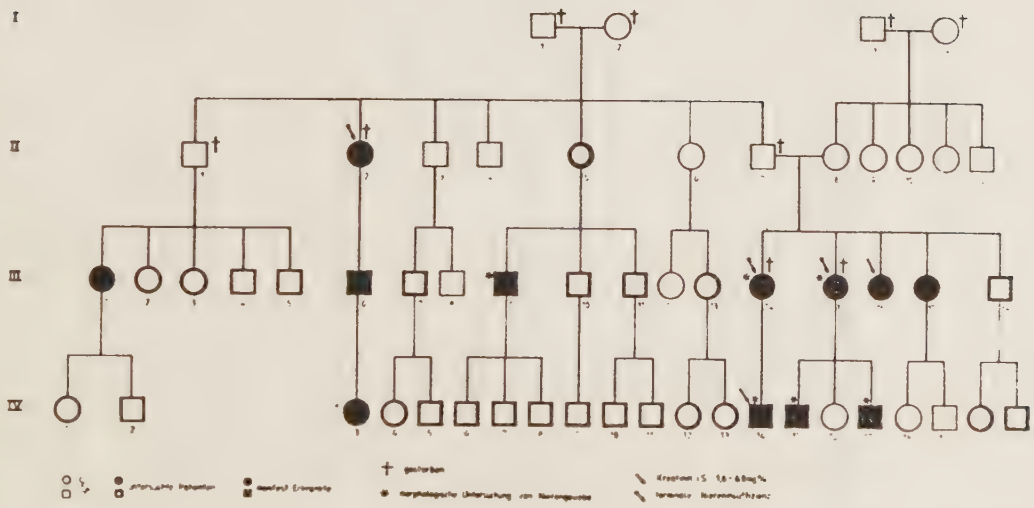

Abb. 3

Bei 12 Mitgliedern der Familie B. manifestierten sich zu verschiedenen Zeitpunkten eine Proteinurie und Hämaturie.
Insgesamt entwickelten 3 Patientinnen im Alter von 35, 40 und 45 Jahren eine terminale NI, deretwegen sie dann intermittierend hämodialysiert wurden.
Kein männlicher Patient war zur Zeit des Untersuchungstermines terminal niereninsuffizient.
Eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininwert 1.3 - 6 mg)war bei 2 Patienten zu beobachten (eine Frau aus Generation III 16 und ein Mann aus Generation IV 14).
Das Alter,in dem sich die Hämaturie und Proteinurie manifestierten, war bei den 5 männlichen Patienten sehr unterschiedlich und zwar zwischen dem 4. und dem 41. Lebensjahr. Bei den 7 weiblichen Patientinnen traten die Symptome in einem kürzeren Zeitraum auf und zwar zwischen dem 16. und 32. Lebensjahr.
Proteinurie und Hämaturie wurde bei 3 von 7 Patientinnen intra graviditatem erstmalig beobachtet.
(s. Abb. 4 + 5)

2 c Morphologische Befunde der Niere (Abb. 6,7,8,9)

Es wurden histologische, elektronenoptische und immunhistologische Untersuchungen bei 6 Patienten durchgeführt. Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz stellte sich eine mesangioproliferative Glomerulonephritis dar mit fokaler Akzentuierung. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren waren die Glomeruli diffus hyalinisiert.

Manifestation einer Proteinurie und Hämaturie bei 12 Mitgliedern der Familie B.

	Männer					Frauen						
Manifestation der Hämaturie und/oder Proteinurie (Lebensalter/ Jahre)	4	5	6	30	41	16	17	20	22	22	32	?
Manifestation intra Graviditatem								+	+		+	
Entwicklung einer term. Niereninsuffizienz							+	+				+
Generation und Patienten Nr.	IV 15	IV 17	IV 14	III 6	III 9	IV 3	III 14	III 15	III 16	III 1	III 17	II 2

Abb. 4

Klinische Befunde bei 35 untersuchten Mitgliedern der Familie B.

	II. Generation n = 1	III. Generation n = 16	IV. Generation n = 18	Gesamt n = 35
mittleres Lebensalter z. Zt. der Untersuchung: ♂	-	32 (n = 8)	12 (n = 12)	20
♀	75	31 (n = 8)	13 (n = 6)	15
rezidivierende Makrohämaturie	-	6	3	9
Mikrohämaturie	-	1	1	2
Proteinurie < 2,0 g/l	1	7	3	11
Leukozyturie	-	1	1	2
Kreatinin i. S. 1,3 - 6,0 mg %	-	1	1	2
Kreatinin i. S. > 6,0 mg %	-	2	-	2
Innenohrschwerhörigkeit	-	1	1	2
art. Hypertonie	-	4	3	7
Hämaturie als Kind, jetzt kein path. Urinbefund	-	1	1	2

Abb. 5

Elektronenoptisch wurden die histologischen Befunde im Bereiche des Mesangiums d.h. eine Verbreiterung der Mesangiummatrix und eine Proliferation der Mesangiumzellen bestätigt. Zusätzlich zeigte sich eine zum Teil hochgradige Alteration der glomerulären Basalmembran mit longitudinaler Aufsplitterung und zum Teil lochartiger Destruktion. Es zeigten sich weder intramesangiale noch im subepithelialen oder subendothelialen Raum osmiophile Depots.

Die Podozyten waren zum Teil verschmolzen, das kapilläre Endothel zeigte keine pathologischen Veränderungen.
Im Interstitium fanden wir als auffallendsten Befund eine nicht unerhebliche lymphoplasmozelluläre Infiltration sowie mit Betonung der marknahen Regionen eine zum Teil in Haufen zusammenliegende Schaumzellenbildung.
Mit dem Grad der Niereninsuffizienz nahm auch die interstitielle Fibrose zu.

Die tubuläre Basalmembran zeigte die gleichen Veränderungen wie die der glomerulären Basalmembran. Die ausführlichen immunhistologischen Untersuchungen haben keinen Nachweis von humoralen Immunphänomenen im Bereiche der Glomeruli, Tubuli oder des Interstitiums erbracht. (s. Abb. 6,7,8,9)

2 d Audiologische Befunde

Unter den 35 audiologisch untersuchten Patienten wies nur eine Patientin (III 15) Symptome einer geringgradigen einseitigen Innenohrschwerhörigkeit im mittleren und hohen Frequenzbereich auf.

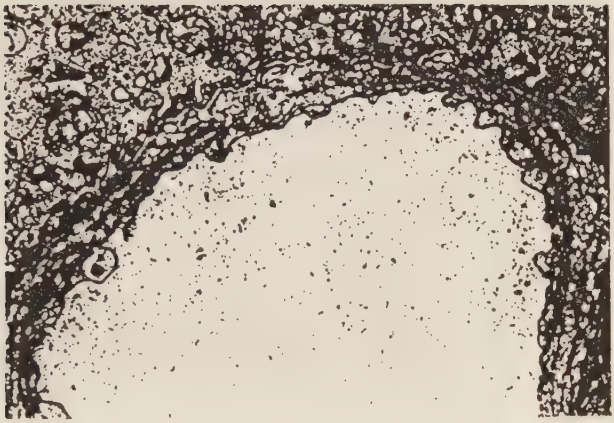

Abb. 6

Longitudinale Aufsplitterung der Basalmembran
mit deutlichen Lücken und kleinen dunklen Partikeln,
Vergrößerung X 12700

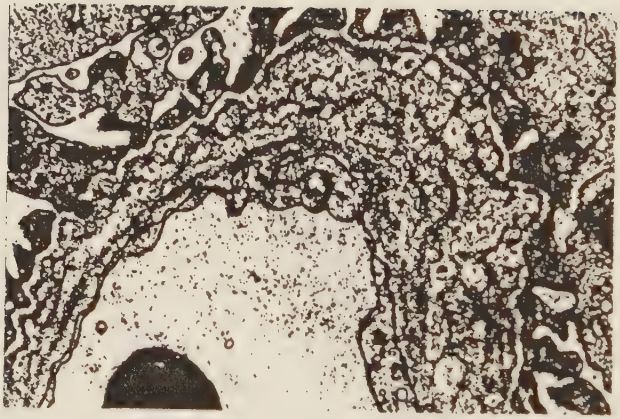

Abb. 7

Splitterung der glomerulären Basalmembran in viele einzelne Lagen. In der Basalmembran deutliche Aufhellungszonen mit dunklen Partikeln.
Vergrößerung X 18700

Abb. 8

Basale Anteile von 2 Tubuli, die durch eine schmale Bindegewebslage voneinander getrennt sind. Die tubuläre Basalmembran zeigt eine Aufsplitterung und zahlreiche kleine Vakuolen, einige enthalten osmiophile Partikel, Vergrößerung X 7500

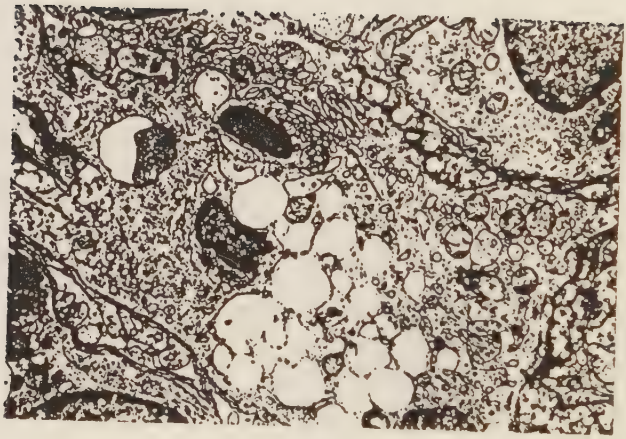

Abb. 9

Interstitium und angrenzende Tubuli, Schaumzellen (F) mit Vakuolen und Lipidtropfen. Die Pfeile zeigen Anteile von proximalen Tubuluszellen. Die tubuläre Basalmembran ist aufgesplittert und zeigt zahlreiche Vakuolen und dichte Partikel.

Sie besaß ein volles Wortverständnis bei entsprechender Lautstärke. Postmortal konnte ihr Innenohr morphologisch untersucht werden. Die Innenohrschwerhörigkeit trat bei dieser Patientin 16 Jahre nach der ersten Nierensymptomatik auf. Die Einnahme potentiell ototoxischer Medikamente war bei ihr nicht bekannt.

2 e Morphologie des Innenohres

Dieser postmortal gewonnene histologische Befund des Innenohrs der Patientin (III 15) bot folgendes Bild:
Das Epithel war weitgehend intakt. Elektronenoptisch ließ sich ein mäßiges interzelluläres Ödem nachweisen. An der Epitheloberfläche waren Schaumzellen nachzuweisen, bei denen es sich elektronenoptisch um losgelöste Epithelzellen oder Epithelzellenanteile handelte.
Die Stria vascularis zeigt eine komplette Atrophie der Stria mit Untergang und Verlust der Vascularisation.

2 f Ophthalmologische Befunde

Alle 35 Patienten wurden ophthalmologisch untersucht. Hierbei ergab sich bei keinem Patienten der Hinweis auf eine Augenerkrankung insbesondere keinen vorderen oder hinteren Lentikonus, keine Retinopathie und keine höhere Kurzsichtigkeit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Bei 6 Patienten mit eingeschränkter NF beobachteten wir einen Fundus hypertonicus.

2 g Laborbefunde (Abb. 10)

Die hämatologische Untersuchung war bei allen 35 FM unauffällig.
Die enzymatischen Untersuchungen von LHD, SGOT, SGPT und AP zeigten Normwerte.

Die klinisch-chemischen Untersuchungen von Natrium, Kalium, anorganischem Phosphat, Cholesterin und Harnsäure waren unauffällig. Ein Patient hatte erhöhte Blutzuckerwerte, ein Diabetes war bei ihm seit 5 Jahren bekannt. Die Eiweißelektrophorese, die Immunelektrophorese, die Immunglobuline und die Faktoren C3 und C4 im Serum waren normal.

Die Kreatininwerte und der Harnstoff -N im Serum lagen bei 5 Patienten außerhalb des Normbereiches. Die Lipidelektrophorese ergab unterschiedliche Resultate. Eine Alpha-Lipoproteinämie wurde bei 4 Patienten beobachtet. Eine Beta-Lipoproteinämie Typ II lag bei 8 Patienten vor. Von diesen 8 Patienten hatten 2 eine Hämaturie und Proteinurie.
(s. Abb. 10)

2 h Arterielle Hypertonie:

Eine arterielle Hypertonie konnte bei 7 Patienten festgestellt werden. Drei dieser Patienten waren terminal niereninsuffizient, die vier weiteren Patienten waren manifest erkrankt, ohne terminale Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Untersuchung.

2 i Fehlbildungen:

Bei der Patientin III 16 wurde röntgenologisch ein rechtsseitiger Megaureter diagnostiziert. Der Patient IV 21 hatte eine Spina bifida occulta.

2 j HLA-Untersuchung: (s. Abb. 11)

Die HLA-Typisierung wurde an 30 FM der Familie B mit Hilfe des Instituts für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. H. Brüster) durchgeführt.

Normalbefunde bei 23 gesunden und
12 erkrankten Mitgliedern der Familie B.

Elektrophorese

Immun - Elektrophorese

Immunglobuline i.S. quantitativ

Complementprofil (C_3, C_4)

Thrombozyten

Abb. 10

Unter den 30 FM befanden sich 6 manifest erkrankte Patienten. Für die HLA-Typisierung aufschlußreiche Patienten (IV 14, 15, 17, 18, 19 und III 9, 10) lehnten die wiederholte Untersuchung ab oder waren zu einem früheren Zeitpunkt verstorben.

Die Testergebnisse können der beigefügten Tabelle entnommen werden (s. Abb. 11). Auffällig ist der Haplo-Typ W 23/W35, der bei 2 Patienten und bei keinem gesunden FM zu finden war. Wir wissen jedoch nicht, ob der Haplotyp W 23/ W 35 mit der Erkrankung gemeinsam geht oder über den Ehemann Keller in II 2 eingeheiratet wurde.

			HLA-Phänotyp						Genotyp	
Name	Lab.Nr.:	Stb.Nr.:	A	A	B	B	C	C		
Hoffmann,Elisabeth	1941	II/5	3	W24	W38	W47	CW3	-	W24-W38/3-W47	
Brauner,Günther	-	II/1							(W24-W38/3-W47)	aeduziert
* Thomas,Edeltraud	2340	III/1		W24	W38	7	-	-	W24-W38/W24-7	
Brauner,Petra	2341	III/3	3	W24	7	W47			W24- 7/3-W47	
Brauner,Anneliese	2342	III/2	1	3	W44	W47	CWb		1-W44/3-W47	
Brauner,Konrad	2343	III/4	1	3	W44	W47	CW5	-	1-W44/3-W47	
Brauner,Frank	2344	III/5		W24	7	W38			W24-W38/W24-7	
Thomas,Mirko	2345	IV/2	W30	W24	7	13			W30- 13/W24-7	
* Keller,Friedhelm	1256	III/6	1	W23	W35	-	CW4		(W23-W35/ 1-W35)	
Brauner,Dieter	1943	III/7	1	W24	15	W38	CW3	-	W24-W38/ 1- 15	
* Hoffmann,Paul	1926	III/9	2	W24	W38	W39	CW3	-	2-W39/W24-W38	
Hoffmann,Peter	1940	III/10	3	W24	W35	W38	CW4	-	W24-W38/ 3-W35	
Hoffmann,Wolfgang	2288	III/11	3		W35	W47	CW4	-	3-W35/ 3-W47	Kontrolle
Weißleder,Ute	1250	III/13	1	2	W44	W35	CW4	CW5	1-W35/ 2=W44	
* Schwarz,Helga	1257	III/16	1		8	W35	CW4	-	(1- 8/ 1-W35)	
* Blum,Elfriede	1249	III/17	1	3	8	W47	-	-	1- 8/ 3-W47	
Brauner,Paul	1252	III/18	1	2	5	W35	CW4	-	1-W35/ 2- 5	
* Keller,Claudia	1258	IV / 3	2	W23	8	W35	CW4	-	W23-W35/ 2- 8	
Brauner,Anke	1944	IV / 4	W24	26	W35	W38	CW4	-	W24-W38/ 26-W35	
Brauner,Christian	1945	IV / 5	1	3	/	15	CW3	-	1- 15/ 3- 7	
Hoffmann,Dieter	1929	IV / 6	2	W32	W39	W53	CW3	-	2-W39/W32-W53	
Hoffmann,Ulrich	1928	IV / 7	W24	W32	W38	W53	-	-	W24-W38/W32-W53	
Hoffmann,Markus	1927	IV / 8	2	W32	W39	W53	CW3	-	2-W39/W32-W53	
Hoffmann,Michael	1942	IV / 9	2	W24	W38	37	-	-	W24-W38/ 2- 37	
Hoffmann,Jürgen	2290	IV /10	3	W24	7	W35	CW4	-	3-W35/W24- 7	
Hoffmann,Klaus	2289	IV /11	3	W24	7	W47	-	-	3-W47/W24- 7	
Weißleder,Waltraud	1251	IV /12	2	3	7	W44	-	-	3- 7/ 2-W44	
Weißleder,Birgit	1255	IV /13	1	W33	14	W35	CW4	-	W33- 14/ 1-W35	
Brauner,Marion	1253	IV /20	2	28	5	W35	CW4	-	2- 5/ 28-W35	
Brauner,Andre	1254	IV /21	2	28	5	W35	CW4	-	2- 5/ 25-W35	

* = klinisch manifest erkrankte FM

Abb. 11

V Diskussion

1. Vererbungsmodus

Soweit der angelegte Stammbaum der Familie B. eine Beurteilung endgültig zuläßt, können wir folgende Rückschlüsse aus unseren Befunden erheben:

- Gesunde Väter können kranke Töchter haben und gesunde Töchter sowie gesunde Söhne.
- Kranke Väter können kranke Töchter und gesunde Söhne haben.
- Gesunde Mütter können kranke Söhne und gesunde Töchter haben.
- Kranke Mütter können kranke Söhne sowie gesunde Töchter und Söhne haben.

Aus der Zusammenfassung dieser Befunde ergibt sich, daß die Erkrankung mit pleiotroper Penetranz übertragen wird. Chromosomen-Analysen anderer Autoren (Schafer 1962, Mulrow 1963, Rome 1966, Sarre 1966) haben keine Identifizierung eines bestimmten Genlocus erbracht. Die fehlenden Nachweise einer Immunpathogenese der HN sowie insbesondere die Morphologie der Basalmembran weisen am ehesten auf eine Syntheseстörung derselben hin. Die Glomerulonephritis wäre unter diesem Gesichtspunkt als Antwort auf degenerati Alteration zu verstehen.

Die Besonderheiten der von uns untersuchten Familie liegen darin, daß im Gegensatz zu den meisten anderen untersuchten Familien mit HN die Männer sowohl

im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter klinisch manifest erkrankten. Kein männliches Mitglied der Familie ist bis jetzt terminal niereninsuffizient geworden. Der Vergleich mit der Literatur zeigt, daß in den weitaus meisten Fällen die Männer bevorzugt betroffen werden, und sie dann etwa am Ende des 2. Lebensjahrzehntes terminal niereninsuffizient geworden sind (Perkoff 1967, Preuss 1971, Freguson 1972, Spear 1973, Iversen 1974 und Hallberg 1976).

Nach unseren Beobachtungen bei 2 Männern (III 18, IV21) erscheint eine spontane Rückbildung der klinischen Manifestationen möglich, allerdings steht hier eine morphologische Bestätigung aus. Im übrigen läßt sich nicht ausschließen, daß diese beiden Patienten eine Glomerulonephritis anderer Genese durchgemacht haben.

In Familien mit HN haben Frauen meist die bessere Prognose (Opitz 1962, Iversen 1974, Spear 1974 und Shermann 1974) im Gegensatz zu unserer Familie, in der 7 Frauen um das 20. Lebensjahr an einer HN erkrankten. Drei Frauen sind bereits an den Folgen der chronischen NI verstorben. Dieser von uns beobachtete ungünstige Verlauf der HN für Frauen der Familie B ist bisher selten beschrieben worden. Dennoch existieren einzelne Veröffentlichungen, in denen die Prognose der Frauen als ebenso schlecht oder schlechter als bei den erkrankten männlichen FM angegeben wird.

(Perkoff 1958, Sturtz 1958, Chapell 1960, Kaufman 1970, Albert 1969). Churg (1973) beobachtete eine Familie mit HN, in der von 5 Geschwistern 3 Frauen eine gravierende klinische und histologische Manifestation zeigten, während die beiden Brüder scheinbar symptomlos blieben.

Wir nehmen an, daß die Krankheitsprognose bei Familien mit HN nicht so sehr vom Geschlecht des Patienten abhängt als vielmehr von der unterschiedlichen pleiotropen Penetran

2. Nephrologische Befunde

Wir haben ein FM als manifest erkrankt bezeichnet, wenn mindestens ein pathologischer Urinbefund d.h. eine Mikrohämaturie und/oder eine Proteinurie vorlagen. Diese Befunde zusammen mit der Heredität erfüllen die von anderen Autoren geforderte Definition einer hereditären Nephropathie. Bei zusätzlicher Innenohrschwerhörigkeit spricht man von einem Alport-Syndrom (Alport 1927, Spear 1970, Purriel 1970, U.A. Iversen 1974 und Hallberg 1976).

Die Nierenerkrankung begann bei unseren 12 Patienten in keinem Falle mit einer akuten nephritischen Symptomatik. Der Primärmanifestation vorausgehende Infekte haben wir nicht sicher eruieren können. Ähnliche Beobachtungen machten auch Rasenack (1975) und Hallberg (1976). Er, zusammen mit Purriel (1970), betont die Schwierigkeit, den genauen Krankheitsbeginn zu bestimmen. Sherman (1974) und Zollinger (1978) beschrieben hingegen Fälle, in denen in Begleitung eines akuten Infektes der oberen Atemwege oder einer Angina tonsillaris die Symptome einer Mikrohämaturie beziehungsweise einer Makrohämaturie erstmalig auftraten.

Auffallend war die Feststellung erster Symptome - Proteinurie und/oder Hämaturie - während einer Schwangerschaft bei 3 FM. Einen ähnlichen Fall beschreibt auch J.P. Harries (1978). Zollinger (1978) bestätigt ebenfalls die Erstmanifestation einer HN mit Proteinurie bei Frauen während einer Schwangerschaft. Eine Aggravierung der Symptome von Proteinurie und Hämaturie während einer Schwangerschaft beobachtete Ryersbach (1954) und G. Spear (1970). Daß erkankte Frauen, wie eine der von uns beobachteten, häufiger eine Präeklampsie entwickeln, beschreiben auch Whalen (1961) und Chircosta (1970). Von einem postpartalen Todesfall in Folge einer Eklampsie berichtete Zollinger (1978). Shermann (1974) hingegen beobachtete bei 5 Schwangerschaften einer Patientin mit Proteinurie keine Akzeleration des Krankheitsbildes.

Alle 12 erkrankten FM hatten eine Mikrohämaturie, die, soweit sie im Verlauf kontrolliert wurde, persistierte. Ähnliche Befunde finden wir bei Cassady (1965), Hamburger (1968), Kaufman (1970), Perkoff (1971) und Spear (1974). Im Gegensatz hierzu trat eine Makrohämaturie bei nur 9 FM auf und rezidivierte anhaltend über mehrere Tage in allen diesen Fällen. Die Makrohämaturie wurde nicht induziert z.B. durch vorausgehende Infekte oder Stress, wie dies von Shermann (1974), Spear (1974) und Rasenack (1975) erwähnt wurde. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu anderen von uns gesehenen chronischen Glomerulonephritiden, bei den häufiger eine Makrohämaturie im Verlaufe von uncharakteristischen

Infekten der oberen Atemwege begann oder rezidivierte. Hier ist vor allem die IgA-Nephropathie (Berger's disease) als besonderes Beispiel hervorzuheben. Eine isolierte Hämaturie hatte nur ein Patient, alle anderen hatten gleichzeitig eine Proteinurie (2,0 g pro Liter). Eine isolierte Proteinurie, wie sie von Whalen (1961), Purriel (1970) Shermann (1974) und Bernheim (1976) beobachtet wurde, und bei der erst zum Teil nach Jahren das Symptom einer Hämaturie auftrat, konnten wir nicht bestätigen.

Im Gegensatz zu uns beobachteten andere Arbeitsgruppen bei einem Teil der untersuchten Familien ein nephrotisches Syndrom. (Robin 1957. Mettier 1961, Mulrow 1963, Hamburger 1965, Perkoff 1968, Kniepshield 1968, Albert 1969, Felts 1970 und Zollinger 1978).

Bei 2 FM sahen wir eine Leukurie, die auf eine interstitiell-tubuläre Erkrankung hinweist. Über die Frequenz einer Leukurie bei der HN gibt es in der Literatur keine exakten Angaben, jedoch werden zumindest ähnliche Befunde von verschiedenen Autoren bestätigt (Hamburger 1974, U.A. Iversen 1974, Rumpelt 1974 und Shermann 1974).

Bakterien im Urin sahen wir bei 4 von 12 Patienten. Dieser Befund, wie auch von anderen Autoren beobachtet (Hamburger 1967, Shermann 1974), wurde von uns als Sekundärbefund eingestuft. Schönberg (1977) hingegen beschreibt eine Alport-Familie, bei der eine Pyurie als auffälligster Urinbefund im Vordergrund stand. Ähnliche Beobachtungen einer Pyurie mit und ohne Hämaturie wurden bereits von Stephens (1951) und Perkoff (1958) veröffentlicht.

Soweit bei uns die Nieren und ableitenden Harnwege von 7 manifest erkrankten FM röntgenologisch untersucht wurden, sahen wir, wie auch andere Autoren, außer einem Megaureter keine Fehlbildungen des Urogenitalsystems (Spear 1970, Karpouzas 1973, Shermann 1974 und Hallberg 1976). Andere Autoren beschrieben ein gehäuftes Auftreten von Nierenmißbildungen und Anomalien der ableitenden Harnwege. (Reyersbach 1954, Sturtz 1958, Loken 1961, Schafer 1962, Braun 1962, Schönberg 1977).

Eine arterielle Hypertonie bei 7 Patienten trat immer erst im Verlaufe der Nierenerkrankung auf, und zwar jeweils bei zunehmender Verschlechterung der renalen Funktion. Ähnliche Beobachtungen machten Chappell (1960), Spear (1970), U.A. Iversen (1974), Rüdiger (1975), Hallberg (1976), Beathard (1977). Wir würden demnach in unserer Familie die arterielle Hypertonie als renal bedingt und nicht als spezifischen Ausdruck einer HN einstufen. Die Einstellung der arteriellen Hypertonie gestaltete sich mit medikamentösen Maßnahmen in keinem Fall schwierig. Eine Akzeleration trat im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Die Symptome Hämaturie und Proteinurie rezidivierten bei unseren 12 Patienten über Jahre und führten bei 2 FM zu einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei 3 FM zu einer terminalen Niereninsuffizienz.
Ähnliche Krankheitsverläufe werden auch von anderen Autoren bestätigt. (Purriel 1970, Spear 1970, Churg 1973, Spear 1974 und Zollinger 1978).

Eine terminale NI entwickelte sich 18 beziehungsweise 20 Jahre nach der ersten Manifestation bei 2 Patientinnen (III 14 und III 15) im Alter von 35 beziehungsweise 40 Jahren. Eine dritte Patientin (II 2) wurde im Alter von 45 Jahrendialysepflichtig. Der Beginn der NI (Kreatinin größer als 2 mg%) ließ sich bei den 3 Patientinnen nur annähernd feststellen. Hierbei bestand eine Diskrepanz zwischen erkrankten Männern und Frauen.

3. Morphologische Befunde der Niere

Morphologische Untersuchungen haben wir bei 6 FM mit isoliertem pathologischem Urinbefund oder bei solchen mit Schrumpfniere d.h. bei verstorbenen dialysepflichtigen FM durchgeführt. Die Nieren von gesunden FM wurden in keinem Falle bioptisch untersucht, so daß eine Aussage, ob auch bei klinisch nicht manifest Erkankten morphologische Alterationen wie bei erkankten FM vorlagen, nicht gemacht werden können.
In unserer Familie liegt eine fokal akzentuierte mesangio-proliferative Glomerulonephretis vor. Die elektronen-optischen Untersuchungen haben gezeigt, daß Splitterungen, Verdünnungen und Verbreiterungen der Basalmembran eine Abgrenzung der hereditären Nephropathie gegen andere chronische Glomerulonephritiden ermöglichte. Diese Feststellung wurde vor allem dadurch unterstrichen, daß wir in den immunhistologisch untersuchten Präparaten keinen Hinweis für humorale Immunphänomene eruieren konnten. Daraus ziehen wir die Schlußfolgerung, daß in dieser Familie keine durch humorale Immunmechanismen induzierte chronische Glomerulonephritis vorliegt. Hierdurch

Soweit bei uns die Nieren und ableitenden Harnwege von 7 manifest erkrankten FM röntgenologisch untersucht wurden, sahen wir, wie auch andere Autoren, außer einem Megaureter keine Fehlbildungen des Urogenitalsystems (Spear 1970, Karpouzas 1973, Shermann 1974 und Hallberg 1976). Andere Autoren beschrieben ein gehäuftes Auftreten von Nierenmißbildungen und Anomalien der ableitenden Harnwege. (Reyersbach 1954, Sturtz 1958, Loken 1961, Schafer 1962, Braun 1962, Schönberg 1977).

Eine arterielle Hypertonie bei 7 Patienten trat immer erst im Verlaufe der Nierenerkrankung auf, und zwar jeweils bei zunehmender Verschlechterung der renalen Funktion. Ähnliche Beobachtungen machten Chappell (1960), Spear (1970), U.A. Iversen (1974), Rüdiger (1975), Hallberg (1976), Beathard (1977). Wir würden demnach in unserer Familie die arterielle Hypertonie als renal bedingt und nicht als spezifischen Ausdruck einer HN einstufen. Die Einstellung der arteriellen Hypertonie gestaltete sich mit medikamentösen Maßnahmen in keinem Fall schwierig. Eine Akzeleration trat im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Die Symptome Hämaturie und Proteinurie rezidivierten bei unseren 12 Patienten über Jahre und führten bei 2 FM zu einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei 3 FM zu einer terminalen Niereninsuffizienz.
Ähnliche Krankheitsverläufe werden auch von anderen Autoren bestätigt. (Purriel 1970, Spear 1970, Churg 1973, Spear 1974 und Zollinger 1978).

Eine terminale NI entwickelte sich 18 beziehungsweise 20 Jahre nach der ersten Manifestation bei 2 Patientinnen (III 14 und III 15) im Alter von 35 beziehungsweise 40 Jahren. Eine dritte Patientin (II 2) wurde im Alter von 45 Jahrendialysepflichtig. Der Beginn der NI (Kreatinin größer als 2 mg%) ließ sich bei den 3 Patientinnen nur annähernd feststellen. Hierbei bestand eine Diskrepanz zwischen erkrankten Männern und Frauen.

3. Morphologische Befunde der Niere

Morphologische Untersuchungen haben wir bei 6 FM mit isoliertem pathologischem Urinbefund oder bei solchen mit Schrumpfniere d.h. bei verstorbenen dialysepflichtigen FM durchgeführt. Die Nieren von gesunden FM wurden in keinem Falle bioptisch untersucht, so daß eine Aussage, ob auch bei klinisch nicht manifest Erkankten morphologische Alterationen wie bei erkankten FM vorlagen, nicht gemacht werden können.
In unserer Familie liegt eine fokal akzentuierte mesangio-proliferative Glomerulonephretis vor. Die elektronen-optischen Untersuchungen haben gezeigt, daß Splitterungen, Verdünnungen und Verbreiterungen der Basalmembran eine Abgrenzung der hereditären Nephropathie gegen andere chronische Glomerulonephritiden ermöglichte. Diese Feststellung wurde vor allem dadurch unterstrichen, daß wir in den immunhistologisch untersuchten Präparaten keinen Hinweis für humorale Immunphänomene eruieren konnten. Daraus ziehen wir die Schlußfolgerung, daß in dieser Familie keine durch humorale Immunmechanismen induzierte chronische Glomerulonephritis vorliegt. Hierdurch

wird auch unsere Vermutung unterstrichen, daß die Glomerulopathie bei der HN Folge der beschriebenen Basalmembranalterationen sei.

Zahlreiche interstitielle Schaumzellen wurden in allen Fällen gesichtet. Bei keinem Patienten bestand eine große Proteinurie. Bei unseren Patienten wurde keine tubuläre Fett- und Eiweißsspeicherung nachgewiesen. Somit erscheint uns eine vermehrte glomeruläre Fettfiltration als Ursache der Bildung von interstitiellen Schaumzellen als unwahrscheinlich.

Im fortgeschrittenen Stadium der Nierenerkrankung wurde die interstitielle Alteration durch eine Narbenbildung sehr deutlich. Zusätzlich bestanden im Interstitium lymphoplasmozelluläre Infiltrate. Interstitielle humorale Immunphänomene ließen sich nicht nachweisen. Die Morphologie des Interstitiums unterschied sich nicht gegenüber den Beschreibungen anderer Autoren (Goldbloom 1957, Perkoff 1958, Sarre 1966)

4. Audiologische Befunde

Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung bot unter den 35 FM der Familie B nur eine Patientin (III 15) das Bild einer beginnenden unilateralen sensoneuralen Taubheit im mittleren und hohen Tonbereich. U.A. Iversen (1974) verwies auf das gehäufte bilaterale Auftreten der Innenohrschwerhörigkeit, was wir nicht bestätigen konnten.

Der Hörverlust unserer Patientin wurde erstmalig 16 Jahre nach Manifestation der Nierenerkrankung festgestellt. Wie bereits Turner (1970) erwähnte, konnten auch wir das relativ späte und nicht so gravierende Auftreten der Innenohrschwerhörigkeit bei unserer Patientin bestätigen. Eine isolierte Innenohrschwerhörigkeit, wie sie von Whalen (1961), Turner (1970) und Miller (1970) beschrieben wurde, konnten wir in unserer Familie nicht aufdecken. Das bevorzugte Auftreten der mittleren- und Hochtonsenke, wie sie von Turner (1970), Weidauer und Arnold (1976) beschrieben wurde, beobachteten wir auch bei unserer Patientin. Das Verhältnis manifest Nierenerkrankter mit gleichzeitiger Innenohrschwerhörigkeit, das Goertz (1965) mit 2:1 ermittelte, lag bei unserer Familie bei 12:1.

Ein von anderen Autoren gehäuft beobachtetes Auftreten von Mittelohrenentzündungen bei HN-Patienten (Whalen 1961, Cassady 1965) lag weder bei der Patientin III 5 noch bei anderen untersuchten FM vor.

5. Morphologie des Innenohrs

Die von uns beobachtete komplette Atrophie der Stria vascularis mit Untergang und Verlust der Vascularisation beschrieben bereits Weidauer und Arnold (1976). In unseren Fällen bestand ein weitgehend intaktes Epithel mit elektronenmikroskopisch nachweisbarem interzellulärem Ödem. Wie Crawford (1968) so beobachteten auch wir an der Epitheloberfläche Schaumzellen. Diese setzten sich elektronenmikroskopisch aus losgelösten Epithelzellen und Epitelzellenanteilen zusammen.

Die Morpho- und Pathogenese der Schaumzellenbildung am Innenohr ist ebenso offen wie im Bereiche der Niere. Naheliegend ist allerdings eine gewisse Parallelität. Basalmembranalterationen wie im Bereiche des Glomerulums ließen sich in unserem Falle elektronenoptisch nicht nachweisen. Osmiophile Depots im Sinne von humoralen Immunphänomenen wurden ebenso nicht gesehen. Hierüber liegen auch in der Literatur keine vergleichbaren Untersuchungen vor.

6. Laborbefunde

Bei gesunden und erkrankten FM fanden wir, wenn keine NI vorlag, keine pathologischen laborchemischen Befunde, die in direktem Zusammenhang mit der HN gebracht werden könnten.
Eine elektronenoptische oder funktionelle Untersuchung der Thrombozyten haben wir nicht durchgeführt, so daß über eine eventuelle Thrombozytopathie in der Familie B keine Aussagen gemacht werden kann.
Die bei einigen FM festgestellte Fettstoffwechselstörung läßt auf Grund der zu kleinen Fallzahl keine eindeutige pathogenetische Einordnung zu.
Im Einklang mit den Ergebnissen der Immunhistologie haben wir auch im Serum der gesunden und kranken FM keine Veränderungen ausfindig gemacht, die auf eine Immunathogenese der HN deuten könnten.

7. HLA-Typisierung

Das von uns untersuchte Kollektiv von 30 FM, darunter 6 manifest an einer HN erkrankten Patienten, war zu klein, um einen sicheren Hinweis für eine gemeinsame Segregation des HN-Syndroms mit einem HLA-Haplotypen zu erhalten.
Auffällig jedoch bleibt der Befund W23/W35, der bei 2 Kranken, aber keinem Gesunden, vorkam.

VII. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfaßt zwei Teile. Zunächst eine Zusammenfassung der bisherigen Literatur betreffend der Klinik und Morphologie der HN. Der zweite Teil vergleicht die eigenen Ergebnisse einer umfassenden Familienstudie mit der aktuellen Literatur, um ähnliche Untersuchungsbefunde herauszuarbeiten.

Mit Hilfe einer Fragebogenaktion wurden 51 Mitglieder der Familie B erfaßt.
Zu einer klinischen und laborchemischen Untersuchung erklärten sich 35 FM bereit.
Bei 12 FM lag eine Manifestation der HN mit den obligaten Symptomen einer rezidivierenden Hämaturie und Proteinurie vor.
Nur 1 Patientin erkrankte gleichzeitig an einer unilateralen sensoneuralen Innenohrschwerhörigkeit im mittleren und hohen Tonbereich.
Diskutiert werden die nierenmorphologischen Befunde 6 manifest erkrankter FM und die post-mortem dokumentierte Morphologie des Innenohrs einer erkrankten Patientin.

Bezüglich der Krankheitsmanifestation und des Krankheitsverlaufes waren im Gegensatz zur Literatur die weiblichen FM (7) häufiger und gravierender als die männlichen FM (5) erkrankt.
Kein männliches FM war zur Zeit der Untersuchung terminal niereninsuffizient, hingegen 3 weibliche FM bereits an den Folgen einer chronischen NI verstorben.
Das Manifestationsalter einer HN, für männliche FM im Kindesalter beschrieben, lag bei den männlichen FM nicht nur im Kindes- sondern auch im späteren Erwachsenenalter.

Die Erstmanifestation einer HN im Rahmen einer Schwangerschaft (3FM) und die mögliche Entwicklung einer Präeklampsie (1FM) konnten auch in unserer Familienstudie bestätigt werden.
Ein nephrotisches Syndrom und eine ausgeprägte Pyurie im Zusammenhang mit einer HN fand in dieser Familienuntersuchung keine Bestätigung.
Alle laborchemischen Untersuchungen lagen mit Ausnahme einer bestehenden terminalen NI bei allen FM im Normbereich.
Hinweise einer möglichen Immunpathogenese der HN konnten nicht erbracht werden.

Die morphologischen Untersuchungen entsprechen einer fokal akzentuierten mesangio-proliferativen Glomerulonephritis.
Die elektronen-optisch auffällige Texturstörung mit Splitterung, Verdünnung und Verbreiterung der GBM und das Fehlen humoraler Immunphänomene ergeben zur Zeit die einzigen Abgrenzungsmöglichkeiten zu anderen chronischen Glomerulonephritiden.
Entsprechend anderer Beobachtungen stellten sich im Niereninterstitium Schaumzellen dar, die in keinem Zusammenhang mit etwaigen tubulären Fett bzw. Eiweißspeicherungen standen.

Wie in der Literatur diskutiert, liegt in der Familie B ein autosomal dominanter Erbgang vor mit einer auffallend höheren phänotypischen Expressivität der Nephropathie bei den weiblichen FM.
Als pathogenetische Grundlage der HN schließen wir uns der Hypothese einer hereditären Synthesestörung der G BM an.

Die HLA-Typisierung der Familie B mit dem Haplotyp W 23/W 35 zweier erkrankter FM und keines gesunden FM ist aufgrund des kleinen Untersuchungskollektiv zur Zeit nicht aussagekräftig, jedoch unbedingt im Rahmen größer angelegter Studien fortzusetzen.

VII Literaturverzeichnis

1.) Albert, M.S.
Leeming, J.M.
Wigger, H.J.
Familial nephritis associated with the nephrotic syndrom. Am. J. Dis Child 117: 153, 1969

2.) Alport, A.C.
Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit M J 1:504, 1927

3.) Antonovyck, T.T.
Deasy, P.F.
Tina, L.U.
D'Albora, J.B.
Hollermann, C.E.
Calcagno, P.L.
Hereditary nephritis: early clinical, functional an morphological studies. Pediatr. Res 3:545, 1969

4.) Arenberg I.K.
Dodson V.N.
Falls H.F.
et al:
Alport's syndrome: reevaluation of the associated ocular abnormalities and a report of a family study. J. Pediatr. Ophthalmol 4:24, 1967

5.) Arnott, E.J.
Crawfurd, M.D.A.
Toghill, P.J.
Anterior lenticonus and Alport's syndrome, Br. J. Opthal 50:390, 1966

VII Literaturverzeichnis

1.) Albert, M.S.
Leeming, J.M.
Wigger, H.J.
Familial nephritis associated with the nephrotic syndrom. Am. J. Dis Child 117: 153, 1969

2.) Alport, A.C.
Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit M J 1:504, 1927

3.) Antonovyck, T.T.
Deasy, P.F.
Tina, L.U.
D'Albora, J.B.
Hollermann, C.E.
Calcagno, P.L.
Hereditary nephritis: early clinical, functional an morphological studies. Pediatr. Res 3:545, 1969

4.) Arenberg I.K.
Dodson V.N.
Falls H.F.
et al:
Alport's syndrome: reevaluation of the associated ocular abnormalities and a report of a family study. J. Pediatr. Ophthalmol 4:24, 1967

5.) Arnott, E.J.
Crawfurd, M.D.A.
Toghill, P.J.
Anterior lenticonus and Alport's syndrome, Br. J. Opthal 50:390, 1966

6.) Balogh Jr.K.
Gloor, F.
Nierenveränderungen bei der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit. Verh. Dtsch. Ges. Pathol 49 Tagung: 200, 1965

7.) Balzar, E.
VII Fortb.-Kongr. Oesterr. Ges. Kinderheilk., Obergurgel/Tirol, 1975

8.) Beathard, G.A.
Granholm, N.A.
Development of the characteristic ultrastructural lesion of hereditary nephritis during the course of the disease.
Am. J. Med. Vol 62
751:756, May 1977

9.) Berlyne, G.M.
Familial nephritis. Manch. Med. Gaz 41:26, 1962

10.) Bernheim, J.
Dechavanne, M.
Byron, P.A.
Lagarde, M.
Colon, S.
Pozet, N.
Traeger, J.
Thrombocytopenia, Macrothrombocytopathia, Nephritis and Deafness.
Am. J. Med. Vol 61
145-150, July 1976

11.) Braun, F.C.
Bayer J.F.
Familial nephrosis associated with deafness and congenital urinary tract anomalies in siblings.
J. Pediatr. 60:33, 1962

12.) Brentjens, J.R.H.
Feltkamp-Vroom, T.H.
Tiddens, H.A.W.M.
Kuyten, R.H.
Localization of plasma proteins in kidneys of children with diffuse nephropathies, studied by an indirect immunfluorescent technique. Acta Paediat. Scand 58:374, 1968

13.) Cassady, G.
Brown, K.,
Coken, M.
De Maria, W.
Hereditary renal dysfunction and deafness. Pediatrics 35:967, 1965

14.) Castleman, B.
Kibbee, B.U.
Case 43511, Case records of the Massachusetts General Hospital. New Engl. J. Med. 257:1231, 1957

15.) Chappell, J.A.
Kelsey, W.M.
Winston-Salem, N.C.
Hereditary nephritis. Am. J. Dis Child 99:401, 1960

16.) Chavis, R.M.
Groshong, T.
Corneal Arcus in Alport's Syndrome. Amer. J. Ophthal 75 (1973) 793

17.) Chazan, J.A.
Zacks, J.
Cohen, J.J.
Garella, S.
Hereditary nephritis. Am. J. Med. 50:764, 1971

18.) Chiricosta, A.
Jindal, S.L.
Meturals, J.
Koch, B.
Hereditary nephropathy with hematuria (Alport's Syndrome). Can. Med. Assoc. J. 102:396, 1970

19.) Churg,J.
Shermann RL
Electron microscopic findings in hereditary nephritis. Read before the Fifth Conferance on Delineation of Birth Defects, Baltimore, 1972

20.) Churg,J.
Shermann RL
Pathology of hereditary nephritis. Arch. Pathol. 95:374, 1973

21.) Cohen, M.M.
Cassady, G.
Hanna, B.L.
A genetic study of hereditary renal dysfunction with associated nerve deafness. Am. J. Hum. Genet. 13:379, 1961

22.) Cohen-Solal, J.
Delepierre, M.
Delepierre, F.
Heranet, A.
Apropos de deux familles atteintes de syndrome d'Alport. Am. Pediat. 1970, 17, 734

23.) Crawford, M.D'A.
Toghill, P.J.
Alport's syndrome of hereditary nephritis and deafness. Q.J. Med. 37:563, 1968

24.) Mc Crory, W.W.
Shibuya, M.
Worthen, H.G.
Hereditary renal glomerular disease in infancy and childhood. Adv. Pediatr 14:253, 1966

25.) Dahm, K.
H.R. Koch
M. Siedek
W. Lerche
O.G. Neumann
E. Passarge
Familiäres Alport-Syndrom mit vorderem Lenticonus. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1252

26.) David, H.
Grossmann, P.
Marx, I.
Natusch, R.
Elektronenoptische Befunde an der Niere beim Alport-syndrom. Frankf. 2 Pathol. 76:12, 1966

27.) Davies, P.D.
Pigment dispersion in a case of Alport-Syndrome. Brit. J. Ophthal. 54 (1970) 557

28.) Dickinson, W.H.
Diseases of the kidney and urinary derangements. H. Longmans Green, London 1877, p. 379

29.) Dubach, U.C.
Minder, F.C.
Antener, I.
Familial nephropathy and deafness: First observation of a family and close relatives in Switzerland. Helv. Med. Acta 33:36,1966

30.) Eason, J.
Malcom Smith, G.L.
Hereditary and familial nephritis: Lancet 2:639, 1924

31.) Eckstein, J.D.
Filip, D.J.
Watts, J.C.
Hereditary thrombocytopenia, deafness and renal disease. Am. Intern. Med. 82:639, 1975

32.) Editorial — Hereditary nephritis. Br. Med. J. 3:367 - 368, 1972

33.) Epstein, Ch. J.; Sahud, M.A.; Piel, C.F.; Goodman, J.R.; Bernfield, M.R.; Kushner, J.H.; Albin, A.R. — Hereditary macrothrombocytopathia, nephritis and deafness. Am. J. Med. 52:299, 1972

34.) Faggioni, R.; Scouras, J. & Steiff, E.B. — Alport's Syndrome Opthalmologica, 165:1, 1972

35.) Felts, J. — Hereditary nephritis with the nephrotic syndrome. Arch. Intern. Med. 125:459, 1970

36.) Ferguson, A.C. — Hereditary nephropathy with nerve deafness (Alport's syndrome) Am. J. Dis Child, 124:84, 1972

37.) Fischer, W.; Fritzsche, S.; Schubel, F.; Wurster, U. — Alport-Syndrom. Med. Welt 21 (1970) 2058

38.) Friedmann, J.
Fraser, G.R. and
Frogott, P.
Pathology of the Ear in the Cardio-Audiotory Syndrome of Jerall and Lange-Nielson: Report of a Third Case with an Appendix on Possible Linkage with the Rh Blood Group Locus. J. Laryngol. Otol., 82:883-896, 1968

39.) Fuhrmann, W.
Das Syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrome) Dtsch. Med. Wochenschr. 88:525, 1963

40). Gacek, R.
The pathology of hereditary sensoneural hearing loss. Laryngoscope (St. Louis) 80 (1971) 289

41.) Goetz, O.
H, Karl,
T. Dattenberg
Familiäre Hämaturie und Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom) 2. Kinderheilk. 94 (1965) 63

42.) Goldbloom, R.B.
Fraser, F.C.,
Waugh, D.
Aronovitch, M.
Wiglesworth, F.W.
Hereditary renal desease associated with nerve deafness and ocular lesious. Pediatrics 20:241, 1957

43.) Gregg, J.B.
Becker, S.F.
Concomitant progressive deafness, chronic neprhitis, and ocular lens disease. Arch. Ophtalmol 69:293, 1963

44.) Grünfeld, J.P.
Bois, E.P.
Hinglais, N.
Progressive and nonprogressive hereditary chronic nephritis. Kidney Internat 4:216, 1973

45.) Guthrie, L.G.
(Idiopathic) or congenital, hereditary and family haematuria. Lancet 1:1243, 1902

46.) A. Hallberg
A Report of three Swedish Families Acta Paediatr Scand 65:49 - 56, 1976

47.) Hamburger, J.
Richet, G.
Crosnier, J.
Fun-Brentano, J.L.
Antoine, B.
Ducrot, H.
Mery, J.P.
y de Montera, H.
Nefrologia Ed. Toray. Barcelona, 1967

48.) Hamburger, J.
Richet, G.
Crosnier, J.
et al
(eds) Familial nephropathy with deafness. In Nephrology, Vol. 2. Philadelphia, Saunders, 1968, PP 803 - 810

49.) Harries, J.P.
Rakowski, T.A.
Argy, W.P.
Schreiner, G.E.
Alport's syndrome presenting as cresentic glomerulonephritis: a report of two siblings. Clin. Neph. Vol 10 No. 6-1978 (PP 245-249)

50.) Hill,G.S.
Jenis,E.H.
Goodloe,S. Jr.
The nonspecificity of the ultrastructural alterations in hereditary nephritis with additional observations on benign familial hematuria. Lab. Invest 31:516 - 532, 1974

51.) Hinglais, N.
Grünfeld, J.P.
Bois, E.
Characteristic ultrastructural of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome) Lab. Invest 27:473 1972

52.) Hochgesand P.
P.D. Steinbach
E. Straub
Augenveränderung bei Alport-Syndrom. Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde 165 (1974) 447-452

53.) Howe H.G. Jr.
Smythe M.
Hereditary nephropathy associated with nerve deafness and ocular lesious. Clin. Res. 10:43, 1962

54.) Hurst,A.F. — Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis occuring in sixteen individuals in three generations. Guys Hosp. Rep. 73:368, 1923

55.) Iversen, U.A. — Hereditary nephropathy with less. "Alport's syndrome" Acta Paediatr scand, Suppl 245, 1974

56.) Johnson, W. Hagan J.P. — Hereditary nephropathy and less of hearing. Arch. otolaryng 822:165, 1965

57.) Johnson, D.W. and Mathoc, R.H. — Hearing Function in Chronic Renal Failure. Am. Otol. Rhinol. Laryngol. 85:43-49, 1976

58.) Junod, J.P. — Les nèphropathies hèrèditaires avec atteinte oculaire et auditive Actualitès Nephrologiques hõp Necker 1963

59.) Karpouzas, J. G. Psimenos and C. Frimas — Hereditary nephritis associated with nephrotic syndrome Helv. paediat. Acta 28, 589 - 594, (1973)

60.) Kaufman, D.B. Mc Intosh, R.M. Smith,F.G. Vernier, R.K. — Diffuse familial nephropathy: A clinicopathological study. J. Pediatr. 77:37, 1970

61.) Kaufman, D.B. — Familial nephropathy. Am. Heart J. 82:839, 1971

62.) Kelemen, G. — Embryonaler Ohrbefund nach operativer Entfernung wegen mütterlicher Nephritis. Mschr. Ohrenheilk. 91 (1957) 136

63.) Kinoshita, Y., Osawa, G., Morita, T., Kobayashi, N., Wada, J., Ebe, T., Watanabe, M., Murohashi, K., Murayama, M. — Hereditary chronic nephritis (Alport) complicated by nephrotic syndrome. Acta Med. Biol (Niigata) 17:101, 1969

64.) Knepshield, J.H., Roberts, Ph.L., Davis, Ch.J., Moser, R.H. — Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome. Arch. Intern. Med. 122:156, 1968

65.) Kohaut, E.D., Singer, D.B., Brenda, K., Nevels, L., Leighton, H. — The Specificity of Split Renal Membranes in Hereditary Nephritis Arch. Pathol Lab. Med.-Vol 100, Sept. 1976, 475:479

66.) Krickstein, H.J.
Gloor, F.J.
Balogh, K.
Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness. Arch. Pathol. 82:506, 1966

67.) Mc Kusick, V.A.
Mendelian Inheritance in Man, 3rd ed. Baltimore, John Hopkins Press, 1971, P 15

68.) Mc Kusick, V.A.
Hereditable Disorders of Connective Tissue, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1972, pp 5,23

69.) Lackheim, L.
Kemnitz, P.
Büttner, H.
Thal, W.
Witkowski, R.
Erbliche Nephritis mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom) Dtsch. Med. Wochenschr. 93:1891, 1968

70.) Loken, A.C.
Heussen, O.
Halverson, S.
Jobster, N.J.
Hereditary renal dysplazia and blindness. Acta paediat. (Uppsala) 50, 177, (1961)

71.) Lubec, G.
Zelluläre Allergie gegen Tubulusmembranen bei Kindern mit glomerulären Erkrankungen. Wiener klin. Wschr. 89 Heft 20, Okt. 1977

71.) Lubec, G. — Zelluläre und humorale Allergie gegen Glomerulin-basalmembranen bei Kindern mit glomerulären Nieren-erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 125, 842-844 (1977)

72.) Mainzer, F. Saldino R.M. Oronoff, M.B. et al — Familial nephropathy associated with rinitis pigmentosa, cerebellar ataxie and skeletal ab-normalities Am. J. Med. 49:556, 1970

73.) Marin, O.S.M. Tyler, H.R. — Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. Neurology (Minneap) 11:999, 1961

74.) Mettier, S.R. Jr. — Ocular defects associated with familiar renal desease and deafness. Arch. Ophtal-mol 65:386, 1961

75.) Meyers, G.T. and Tyler, H.R. — The Etiology of Deafness in Alport's Syndrome. Arch. Otolaryngol., 96:333-340, 1972

76.) Miller, G.W. et al — Alport's Syndrome. Arch. Otolaryngol., 92:419-432, 1970

77.) Minder, F.C. et al — Hereditäre Nephropathie und Schwerhörigkeit. Z. klin. Med. 158 (1965) 620

78.) Miyoski K.
Yamano, T.
Suzuki, M.
Yagi, F.
Ohno, F.
Kohono, H.
Antithyroid antibodies in Alport's syndrome. Lancet, 1975, 1,480

79.) Morin, M.
Graveleau, J.
Schimmel, H.
Gremy, F.
Testard, R.
Nëphropathie hematurique familiale. Sem Hop Paris 34:907, 1958

80.) Mulrow, P.J.
Aron, A.M.
Gathman, G.E.
Yesner, R.
Lubs, H.A.
Hereditary nephritis. Am. J. Med. 35:737, 1963

81.) Nager in Dubach,K.C.
O.R. Gsell
Alport's Syndrome. Lancet 1962 / I, 159

82.) Mc Neil, E. and
Shaw, R.F.
Segregation rations in Alport's syndrome. J. Med. Genet 10:23, 1973

82.) Neustein, H.B.
O'Brien, J.S.
Rossner, R.J.
Fillerup, D.L.
Chronic nephritis and renal foam cells. Arch. Pathol 93:503, 1972

83.) Nieth, H.
Beitrag zum Syndrom der hereditären Hämaturie, Nephropathie und Schwerhörigkeit.
Verh. Deutsch Ges. Inn Med. 65:664, 1959

84.) Noel, L.H.
B. Descamps
P. Jungers
J.F. Bach
M. Bousson,
J. Guillet
J. Hors
HLA Serotyping in 5 well defined Kidney Diseases.
L'edition de l'Institut de la santê et de la recherche mêdicale.
Palais de Congrês 23-25 juin / 1976

85.) Oda, M.
Preciado, M.C.
Quick, C.A.
et al
Labyrinthine pathology of chronic renal failure patients treated with hemodialysis and kidney transplantation. Laryngoscope 84:1489 - 1506, 1974

86.) Opitz
Hereditary developmental and immunological aspects of kidney disease.
Evanstone III, Northwestern University Press 1962

87.) Perkoff, G.
Stephens, F.
Dolowitz, D.
and Tyler, T.
A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis. Archs intern. Med. 88:191, 1951

88.) Perkoff, G.T.
Nugent, C.A.
Dolowitz, D.A.
Stephens, F.E.
Carnes, W.H.
Tyler, F.H.
A follow-up study of hereditary chronic nephritis. Arch. Intern. Med. 102:733, 1958

89.) Perkoff, G.T.
The hereditary renal diseases. New Engl. J. Med. 277:79, 1967

90.) Perkoff, G.
Hereditary chronic nephritis. In Strauss, M. and Welt, L. ed., Diseases of the Kidney, 2nd Ed., p. 1275 (Little, Brown, Boston 1971)

91.) Perrin, D.
Le syndrome d'Alport (néphropathies hérédi-taires avec surdité et atteinte oculaire). Am. Ocul (Paris) 197:329, 1964

92.) Preus, M.
Fraser, F.C.
Genetics of hereditary nephropathy with deafness. (Alport's disease) Clin. genet 2:331, 1971

93.) Purriel, P.
Drets, M.
Pascale, E.
Cestan, R.S.
Borras, A.
Ferreira, W.A.
de Lucca, A.
Fernandez, L.
Familial hereditary nephropathy (Alport's Syndrome). Am. J. Med. 49:753, 1970

94.) Rasenack, U. — Zur Diagnostik des Alport-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 109-110

95.) Reyersbach, G.C. Butler, A.M. — Congenital hereditary hematuria. New Engl. J. Med. 251:377, 1954

96.) Robin, E.D. Gardner, F.H. Levine, S.A. — Hereditary factors in chronic Bright's disease - a study of two affected kindreds. Trans Assoc Am. Physicians 70:140, 1957

97.) Rome, L. Cuppage, F.E. Vertes, V. — Familial hematuric nephritis Pediatrics 38:808, 1966

98.) Roger, P. Frezal, J. Bois, E. Feingold, J. — Les néphropathies héréditaires. Arch. Fr Pediatr. 27:293, 1970

99.) Rüdiger, H.W. U. Gaertner R. Klapdor O.G. Neumann — Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit. Med. Klin. 70 (1975), 337-340 (Nr.8)

100.) Rumpelt, H.J. K.H. Langer, K. Schärer, E. Straub and W. Thoenes — Split and Extremely Thin glomerular Basement Membranes in Hereditary Nephropathy (Alport's Syndrome) Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. Vol 364, 225 - 233 (1974)

101.) Salisbury, P.F.
Dunn, M.S.
Murphy, E.A.
Apparent free amino acids in deproteinized plasma of normal and uraemic persons.
J. Clin Invest 36:1227, 1957

102.) Sanerkin, N.G.
On the nature of interstitial foam cells in chronic glomerulonephritis.-
J. Path. Bact., 86,135, 1953

103.) Sarles, H.E.
Rodin, A.E.
Poduska, P.K.
Smith, G.H.
Fish, J.C.
Remmers, A.R.
Hereditary nephritis, rinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities.
Am. J. Med. 45:312, 1968

104.) Sarre, H.
Rother, K.
Schmitt, Ch.
Unger, H.H.
Beickert, P.
Baitsch, H.
Neue Befunde zur hereditären chronischen Nephritis (Alport-Syndrome).
Arch. Klin. Med. 212:1, 1966

105.) Schafer, J.A.
Schriver, Ch.R.
Efron, M.L.
Familial hyperprolinaemia, Cerebal dysfunction and renal anomalies occuring in a family with hereditary nephropathy and deafness.
New Engl J. Med. 267:51, 1962

106.) Schönberg, H. und Marenberg H.G. — Alport-Syndrom, Mschr. Kinderheilk. 125:211-214, 1977

107.) Shaw, R.F. Glover, R.A. — Abnormal segregation in a hereditary renal disease with deafness. Am. J. Hum Genet 13:89, 1961

108.) Shaw, R.F. and R.J. Kallen — Population genetics of Alport's Syndrome Nephron 16:427 - 432, 1976

109.) Shermann, R.L. Churg, J. Yndis, M. — Hereditary nephritis with a characteristic renal lesion. Am. J. Med. 56:44, 1974

110.) Simon, P. F. Tirel, T. Tanquerel, R. Toulet — Déficit sélectif en Ig A dans le syndrome d'Alport. La nouvelle Presse med., 10 décembre 1977, 6. no 42

111.) Sohar, E. — A heredo-familial syndrome characterized by renal disease, inner ear deafness and ocular changes. Arch. Intern.Med.97.627, 1954

112.) Spear, G.S. Witworth, J.M. und Konigsmark, B.W. — Hereditary nephritis with nerve deafness. Am. J. Med. 49:52, 1970

113.) Spear, G.S. and Sluzzer, R.J. — Alport's syndrome - emphazizing electron microscopic studies of the glomerulus. Am. J. Pathol. 69:213, 1972

114.) Spear, G.S. — Alport's syndrome: A consideration of pathogenesis. Clin. Nephrol. 1:336, 1973

115.) Spear, G.S. — Pathology of the kidney in Alport's Syndrome. Path. Am. 9, 93, 1974

116.) Stephens, F.E. Perkoff, G.T. Dolowitz, D.A. Tyler, F.H. — Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis Am. J. Hum genet 3:303, 1951

117.) Sturk, G.S. Burke, E.C. — Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness. Mayo Clin. Proc 33:289, 1958

118.) Tenkhoff, H.A. Scribner, B. — Cit. Perkoff. New Engl. J. Med. 277:79, 1967

119.) Thibault, J. Gagne, F. — Le diagnostic anatomique de la néphrite hérédi-taire. Laval Med. 38:481, 1967

120.) Thishler P.V.
Rosner, B.
The genetics of Alport's Syndrome. To be published in Birth Defects Original Article Series.
The National Foundation Publishers 1972

121.) Turner, J.S. Jr.
Hereditary Hearing Loss with Nephropathy (Alport's Syndrome)Acta Otolaryngol. (Suppl.) (Stockh), 271:1-26, 1970

122.) Unger, H.H.
K. Rother
Netzhautveränderungen beim Alport-Syndrom (erbliche Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit). Bericht über die 65. Zusammenkunft der Deutschen Ophtalmologischen Gesellschaft, Heidelberg 1963 (Bergmann: München 1963), 283

123.) Wasserman, G.
Schwan, F.
Wachstein, M.
Lange, K.
Diagnostic value of serum complement determination in hereditary glomerulonephritis. J. Lab Clin. Med. 65:589, 1965

124.) Weidauer, H.
Arnold, W.
Strukturelle Veränderungen am Hörorgan beim Alport-Syndrom. Laryng. Rhinol. 55 (1976) 6 - 16
Georg Thieme Verlag, Stuttg.

125.) Westengaard, O.P.
Kluyskens, H.D.
John
Alport's Syndrome, Histopathology of human temporal bones:ORL 34 (1972) 263

126.) Whalen, R.E.
Huang, Sh.
Peschel, E.
Mc Intosh, H.D.
Hereditary nephropathy deafness and renal foam cells. Am. J. Med. 31:171, 1961

127.) White, R.H.R.
Parsons, V.
Walt, F.P.
The renal disorder in Alport's syndrome. Guys Hosp. Rep 113:179, 1964

128.) Witmaack, K.
Krankheiten des Ohres in Zusammenhang mit der inneren Medizin. Handbuch der Inneren Medizin Bd. VI (1919) 379

129.) Zollinger, H.U.
H.J. Mikutsch
Renal Pathology in Biopsy Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1978

VIII Anhang

1. Verwendete Abkürzungen:

HN	=	hereditäre Nephropathie
GBM	=	glomeruläre Basalmembran
FM	=	Familienmitglieder
MIH	=	Mikrohämaturie
MAH	=	Makrohämaturie
NI	=	Niereninsuffizienz
NF	=	Nierenfunktion

2. Danksagung

Herrn Prof. Dr. B. Grabensee möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. Altrogge, der mir ständig mit Rat und Tat bei der Entstehung meiner Arbeit beiseitestand.

Dank für viele hilfreiche Ratschläge gilt auch Herrn Dr. T. Risler.

Danken möchte ich sehr herzlich Frau Dr. B.W.E. Kuntz (Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf) für die Durchführung der HLA-Typisierung.

Herrn Prof. Dr. F. Huth danke ich für die Überlassung der morphologischen Befunde, die im Institut für Pathologie (Dir.Prof.Dr. Hort) erhoben wurden.

Herrn Prof. Dr. W. Arnold (HNO-Klinik) und den Kollegen der Augenklinik (Dir.Prof.Dr. Pau) bin ich für ihre Mithilfe dankbar.

3. Lebenslauf

Am 30. Oktober 1955 wurde ich in Düsseldorf geboren als Tochter des Fernsehjournalisten Wolfgang Max Lobeck und seiner Ehefrau Magrit Lobeck geborene Westhoff.

In Düsseldorf absolvierte ich die katholische Volksschule an der Lankerstraße von 1962 bis 1966. Anschließend war ich von 1966 bis 1974 Schülerin des altsprachlichen Zweiges des städtischen Luisengymnasiums Düsseldorf, an dem ich 1974 mein Abitur ablegte.

1975 begann ich das Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen. Nach dem Physikum 1977 wechselte ich an die Universität Düsseldorf, legte hier 1978 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab und begann meine Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik A bei Prof. Dr. B. Grabensee. 1980 absolvierte ich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, um dann mein Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Paediatrie an den städtischen Kliniken Duisburg anzuschließen.

1981 bestand ich den letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und erhielt somit meine Approbation.

Während des Studiums famulierte ich unter anderem am Gefängniskrankenhaus Düsseldorf, in Edinburgh und in Mexico-City.

Seit Herbst 1980 bin ich mit dem Dipl.-Kaufmann Marc Frederic Chenard in Düsseldorf verheiratet.

Seit Januar 1982 arbeite ich als Assistenzärztin in der pädiatrischen Abteilung der städtischen Kliniken Duisburg.